

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年10月25日 (25.10.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/79197 A1

(51) 国際特許分類: C07D 405/14, 409/12, 413/06, 413/12, 413/14, 417/06, 417/12, A61K 31/427, 31/428, 31/4439, 31/4709, 31/506, A61P 43/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/14, 5/18, 9/00, 9/10, 19/10, 25/28, 29/00, 35/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/02271

(22) 国際出願日: 2001年3月22日 (22.03.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-113425 2000年4月14日 (14.04.2000) JP
特願2000-402892
2000年12月28日 (28.12.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 日本ケミファ株式会社 (NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-8678 東京都千代田区岩本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 佐久間詔悟 (SAKUMA, Shogo) [JP/JP]; 〒342-0055 埼玉県吉川市吉川1-28-1-205 Saitama (JP). 遠藤 剛 (ENDO, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒174-0065 東京都板橋区若木3-23-6-A102 Tokyo (JP). 天童 温 (TENDO, Atsushi) [JP/JP]; 〒344-0005 埼玉県春日部市大字樋堀299-1-704 Saitama (JP). 高橋俊弘 (TAKAHASHI, Toshihiro) [JP/JP]; 〒341-0033 埼玉県三郷市彦成

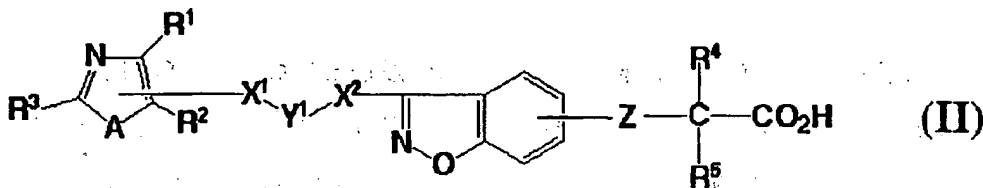
4-1-6-505 Saitama (JP). 吉田 慎一 (YOSHIDA, Shinichi) [JP/JP]; 〒273-0031 千葉県船橋市西船6-4-1 Chiba (JP). 小林 邦夫 (KOBAYASHI, Kunio) [JP/JP]; 〒341-0018 埼玉県三郷市早稲田5-1-3-202 Saitama (JP). 望月 信孝 (MOCHIZUKI, Nobutaka) [JP/JP]; 〒341-0005 埼玉県三郷市彦川戸1-170-122 Saitama (JP). 山川 富雄 (YAMAKAWA, Tomio) [JP/JP]; 〒277-0884 千葉県柏市みどり台2-23-2 Chiba (JP). 神田 貴史 (KANDA, Takashi) [JP/JP]; 〒341-0003 埼玉県三郷市彦成3-10-18-701 Saitama (JP). 増井 誠一郎 (MASUI, Seiichiro) [JP/JP]; 〒362-0072 埼玉県上尾市中妻4-6-21 Saitama (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2. 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

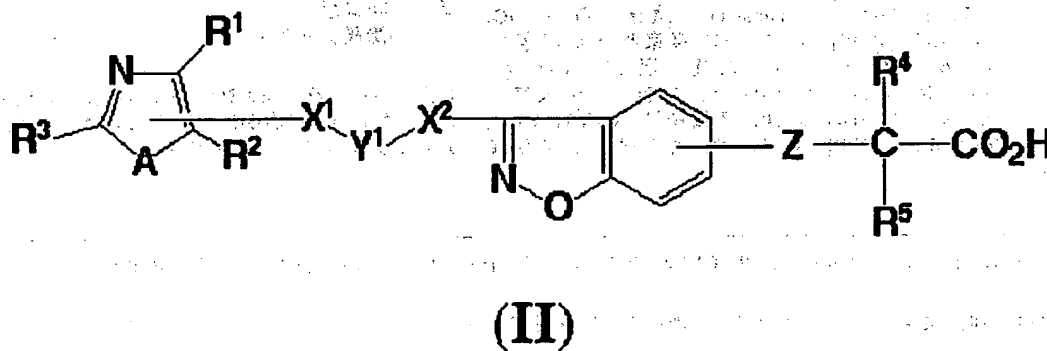
(54) Title: ACTIVATORS FOR PEROXISOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR δ (PPAR δ)(54) 発明の名称: ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤(57) Abstract: Benzisoxazole derivatives of the general formula (II) having a PPAR δ -activating effect, or salts thereof, wherein A is O, S, or the like; R¹, R² and R³ are each hydrogen, C₁₋₈ alkyl, optionally substituted phenyl, or the like; X¹ and X² are each O, S, a free valency, or the like; Y¹ is an optionally substituted C₁₋₈ alkylene chain; Z is O or S; and R⁴ and R⁵ are each hydrogen, C₁₋₈ alkyl, or the like.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明はPPAR δ の活性化作用を有する次の一般式(II)、



(式中、AはO、S他を表し、R¹、R²及びR³は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していても良いフェニル基他を表し、X¹及びX²はO、S、結合手他を表し、Y¹は置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、ZはO又はSを表し、そしてR⁴及びR⁵は水素原子、炭素数1～8のアルキル基他を表す。)
で表されるベンズイソキサゾール誘導体又はその塩に関する。

明 細 書

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤

技術分野

本発明はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤に関する。

背景技術

ペルオキシソーム (peroxisome) は動植物の細胞中に見られる小器官で、そのマトリックスにはカタラーゼをはじめとした種々の酵素が含まれている。ペルオキシソーム増殖剤 (peroxisome proliferator) は、このペルオキシソームの増殖を誘発する物質で抗脂血薬 (フィブラート類)、除草剤、フタル酸塩可塑剤等の多様な化合物群が知られている。

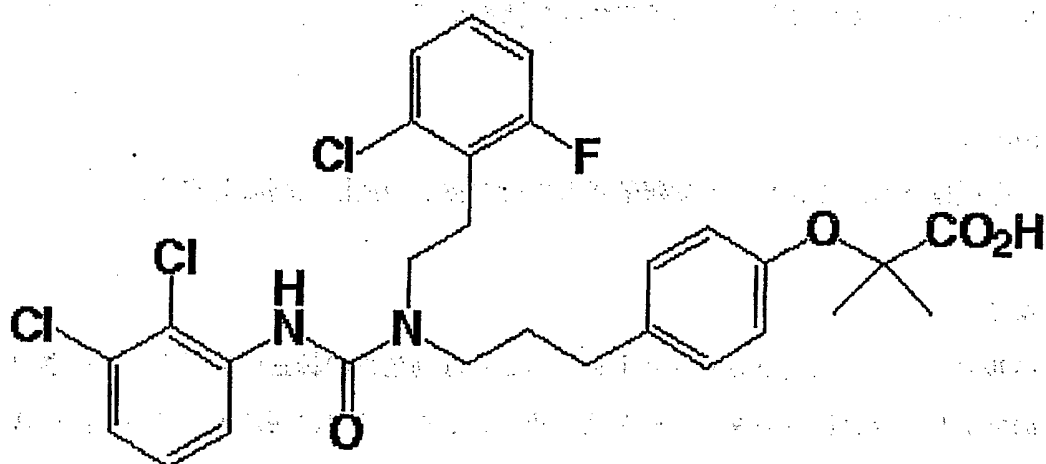
イッセマン (Isseman) らによりこのペルオキシソーム増殖剤によって活性化される核内受容体が同定され、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (peroxisome proliferator activated receptor: PPAR) と命名された。 (Nature, 347, p 645-650, 1990)

PPARはこれまでPPAR α 、PPAR γ 及びPPAR δ の3種のサブ・タイプの存在が確認されている。 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, p 7335-7359, 1994)

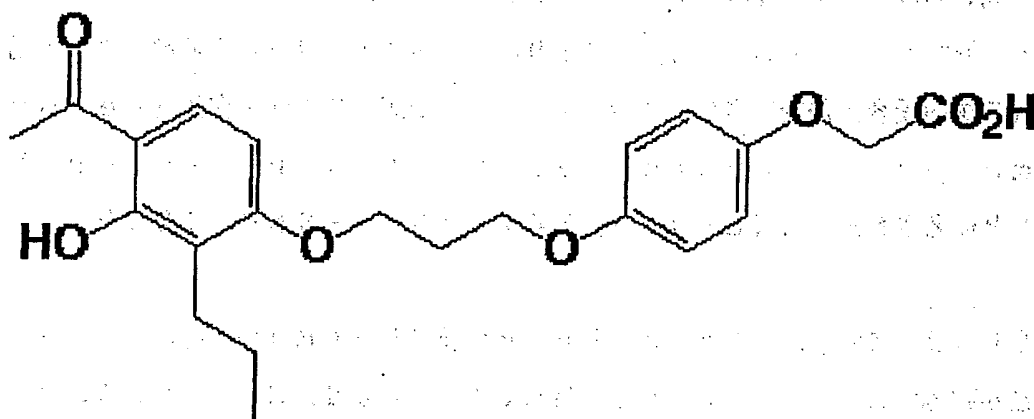
上述したフィブラート系薬剤はこのうちPPAR α に対しリガンド効果を有し、臨床では強い血清TG (トリグリセリド) の低下作用が認められている。

また糖尿病治療薬であるチアゾリジン系化合物 (Troglitazone, Rosiglitazone, Pioglitazone) は、PPAR γ のリガンドとして知られている。

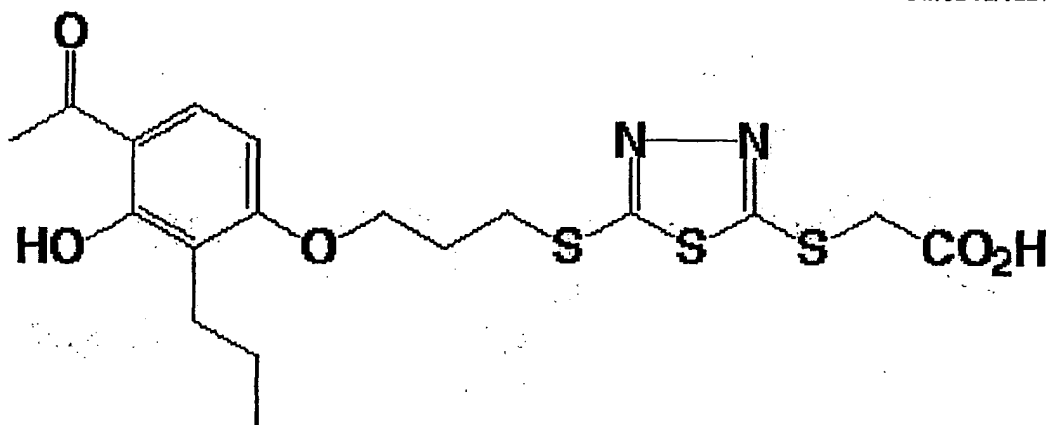
PPAR δ 活性化作用を有する薬物としては、例えば次式、



で表されるGW-2433 (Glaxo Wellcome)、次式、



で表される L-165041 (Merck) 或いは次式、

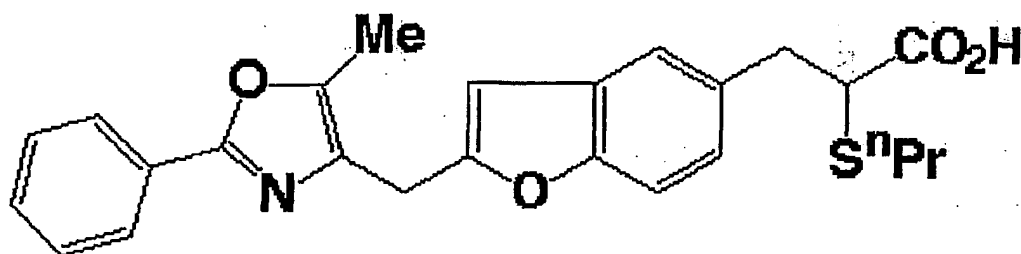


で表されるYM-16638（山之内製薬）等が知られている。

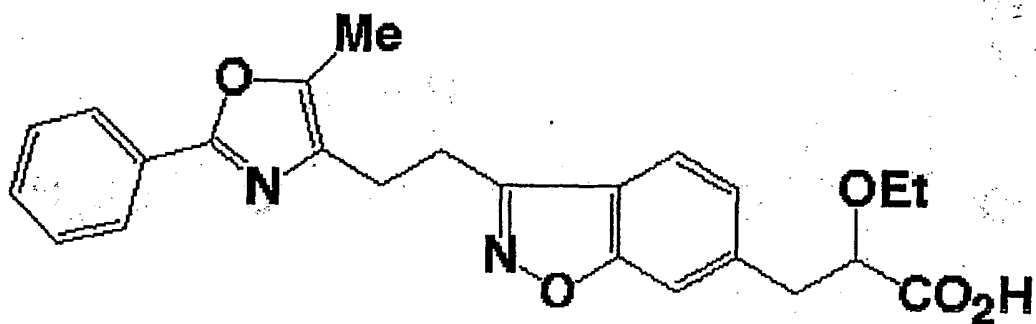
GW-2433はアテローム硬化症の予防及び治療薬としての使用がWO92/10468に記載され、L-165041は糖尿病治療剤や抗肥満薬としての使用がWO97/28115に記載され、そしてYM-16638についてはWO99/04815に血清コレステロール低下作用、LDL-コレステロール低下作用を有する旨の記載がなされている。

更に最近、PPAR δ のリガンドは抗ガン剤や抗炎症剤としての応用を促す報告（JBC, 272(6)、p3406-3410, 1997; Cell, 99, p335-345, 1999）がなされている。

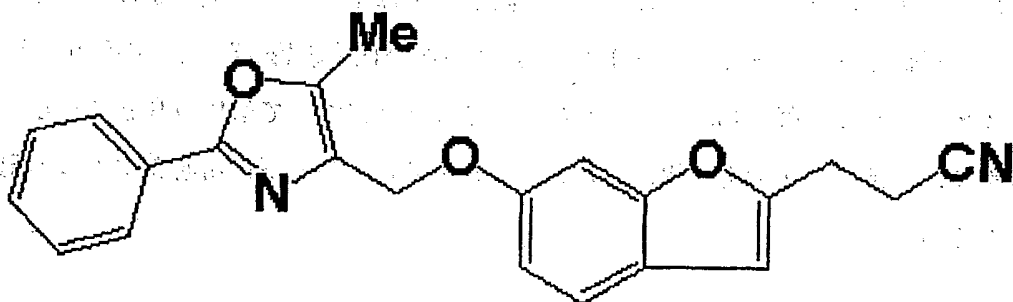
一方、本発明化合物の後記一般式（II）で表されるベンズイソキサゾール誘導体に類似する構造を有する化合物として、



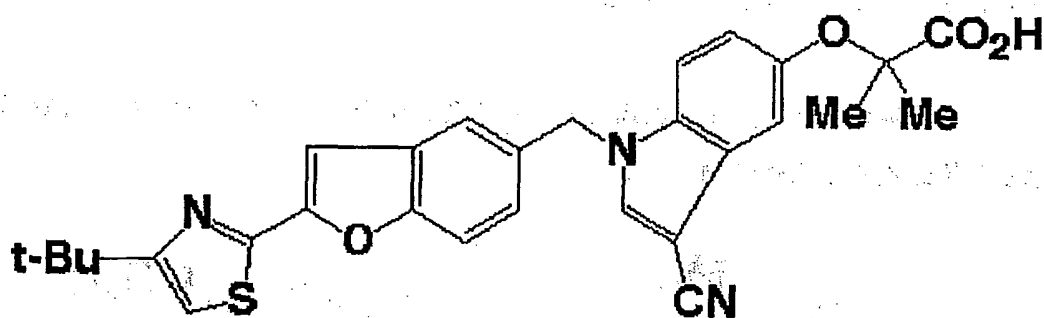
化合物A（特許2581523号）、



化合物B (WO 98/28254)、



化合物C (特開平8-311065号公報)、



化合物D (WO 97/27190)

が知られている。

上記化合物A、B及びCは、いずれもベンズイソキサゾール環やベンゾフラン環の右側にカルボキシル基、シアノ基、又は α 位にエトキシ基或いはプロピルチオ基が置換し

たカルボキシル基がアルキレン鎖を介して結合している。

一方、本発明化合物はベンズイソキサゾール環の右側がエーテル又はチオエーテル結合で結合された酢酸又は2-アルキルプロピオン酸類であり、上記A、B及びCとは構造上の相違を有する。

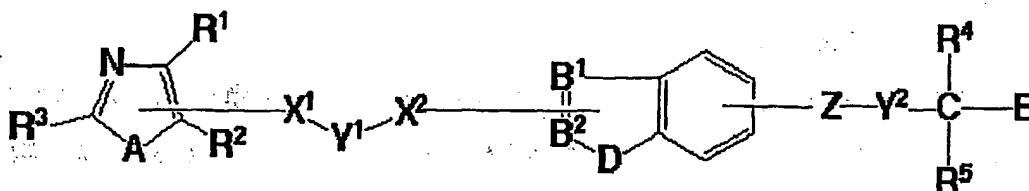
尚、上記化合物A、B及びC記載の化合物はインスリン抵抗性改善作用、血糖降下作用等を有する旨の報告がなされているが、これらの化合物がPPAR δ のリガンドとして有用である旨の具体的な記載はない。

一方、上記化合物Dはインドール環の左側にベンゾフラン環がアルキレン鎖を介して結合しており、ベンズイソキサゾール環の左側にチアゾール環やオキサゾール環がアルキレン鎖を介して結合している本発明化合物とは構造上相違し、しかもWO 97/27190にはACAT（アシル補酵素A-コレステロールアシルトランスフェラーゼ）阻害作用を有する旨の記載はあるが、具体的にPPAR δ のリガンドとして有用である旨の記載はない。

本発明の目的はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化作用を有する下記一般式(I)で表される化合物、又は下記一般式(II)で表されるベンズイソキサゾール誘導体を提供することにある。

発明の開示

即ち、本発明は、次の一般式(I)、



(I)

(式中、AはO、S又はNR⁶を表し、

ここで、 R^6 は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、若しくは置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、又は結合手を表し、

R^1 、 R^2 及び R^3 は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基、若しくは結合手を表し、又は R^1 と R^2 が結合し、 R^1 及び R^2 が結合している炭素原子と一緒になってベンゼン環を形成しても良く、

X^1 及び X^2 はO、S、C(=O)NH、C(=O)、C(OH)若しくは NR^7 、又は結合手を表し、

ここで、 R^7 は水素原子、炭素数1～8のアルキル基を表し、

Y^1 は置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、

B^1 は CW^1 又はNを表し、

ここで、 W^1 は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、又は結合手を表し、

B^2 は CW^2 又はNを表し、

ここで、 W^2 は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、又は結合手を表し、

DはO、S、 NR^8 を表し、

ここで R^8 は水素原子、炭素数1～8のアルキル基若しくは置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、又は結合手を表し、

ZはO又はSを表し、

Y^2 は炭素数1～4のアルキレン鎖又は結合手を表し、

R^4 及び R^5 は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素

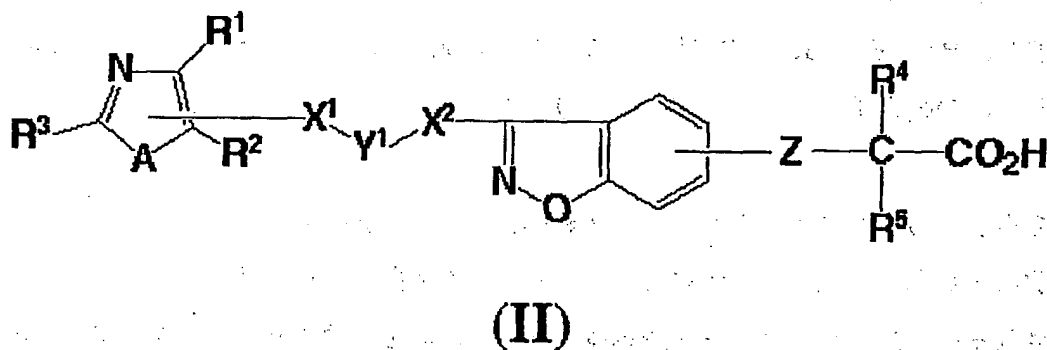
数1～8のアルキル基を表し、

そして、Eはカルボキシル基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、シアノ基、テトラゾール基を表す。

但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^6 のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものあり、この結合手と X^1 とが結合し、そして W^1 、 W^2 及び R^8 のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものであり、この結合手と X^2 とが結合する。)

で表される化合物又はその塩に関する。

また本発明は次の一般式 (II)、



(式中、AはO、S又は NR^6 を表し、

ここで、 R^6 は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、若しくは置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、又は結合手を表し、

R^1 、 R^2 及び R^3 は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、置換基を有していても良

い炭素数6～10のアリール基、環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基、若しくは結合手を表し、又は R^1 と R^2 が結合し、 R^1 及び R^2 が結合している炭素原子と一緒になってベンゼン環を形成しても良く、

X^1 及び X^2 はO、S、C(=O)、NH、C(=O)、C(OH)若しくは NR^7 、又は結合手を表し、

ここで、 R^7 は水素原子、炭素数1～8のアルキル基を表し、

Y^1 は置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、

ZはO又はSを表し、

R^4 及び R^5 は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表す。

但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^6 のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものあり、この結合手と X^1 とが結合する。)

で表されるベンズイソキサゾール誘導体またはその塩に関する。

更にまた本発明は上記一般式(I)で表される化合物若しくは上記一般式(II)で表されるベンズイソキサゾール誘導体、又はその塩を有効成分として含有するペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤に関する。

発明を実施するための最良の形態

次に本発明を詳細に説明する。

上記一般式(I)において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 W^1 及び W^2 の炭素数1～8のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基又はヘキシル基が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 のハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基としては、1～3個のフッ素原子、塩素原子若しくは臭素原子等のハロゲン原子により置換されたメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、またはt-ブチル基が挙げられ、好ましくはトリフルオロメチル基、クロロメチル基、2-ク

クロエチル基、2-ブロモエチル基、2-フルオロエチル基等が挙げられる。

R^1 、 R^2 及び R^3 の炭素数3～7のシクロアルキル基としてはシクロプロピル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等が挙げられる。

R^1 、 R^2 及び R^3 の炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基としては、シクロヘキシルメチル基、シクロペンチルメチル基等が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^6 の炭素数2～8のアルケニル基としては、ビニル基、アリル基が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^8 の炭素数2～8のアルキニル基としては、プロパルギル基が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^6 、及び R^8 の置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）としては、炭素数1～6のアルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基等）、炭素数1～6のアルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基）又はハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子）等の置換基を有していても良いアリール基（フェニル基、ナフチル基）が置換されたメチル基、エチル基が挙げられ、好ましくはベンジル基、ベンズヒドリル基、フェネチル基等が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^6 の置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基としては、炭素数1～6のアルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基）、ハロゲン原子で置換された炭素数1～6のアルキル基（トリフルオロメチル基）、炭素数1～6のアルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基）、ハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、アシル基（アセチル基、ベンゾイル基）、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基（ジメチルアミノ基）、カルボキシ基、水酸基、フェニル基、ベンジル基、若しくはフェニルオキシ基等の置換基を有していても良いフェニル基又はナフチル基が挙げられ、好ましくはフェニル基、2-クロロフェニル基、2-メチルフェニル基、3-クロロフェニル基、2,3-ジクロロフェニル基、又は2,4-ジクロロフェニル基等が挙げられる。

R^1 , R^2 及び R^3 の環形成原子として 1~3 個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる 5~8 員環の複素環基としては、ピリジル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、キノリル基等が挙げられ、これらの複素環基には、炭素数 1~6 のアルキル基 (メチル基、エチル基)、炭素数 1~6 のアルコキシ基 (メトキシ基、エトキシ基)、ハロゲン原子 (フッ素原子、塩素原子)、トリフルオロメチル基、又はトリフルオロエチル基等の置換基を有していても良い。

Y^1 の置換基を有していても良い炭素数 1~8 のアルキレン鎖としては、炭素数 1~6 のアルキル基 (メチル基、エチル基) 等の置換基で置換されていても良いメチレン、エチレン、プロピレンが挙げられる。

Y^2 の炭素数 1~4 のアルキレン鎖としては、メチレン、エチレンが挙げられる。

E の炭素数 2~8 のアルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基が挙げられる。

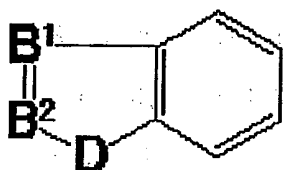
Z の置換位置は 4, 5, 6 又は 7 位が挙げられ、好ましくは 5, 6 位である。

また上記一般式 (I) で表される化合物のうち、 B^1 が CW^1 である化合物が好ましい。

また上記一般式 (I) で表される化合物のうち、 B^1 が CW^1 で、 Y^2 が結合手である化合物が好ましい。

また上記一般式 (I) で表される化合物のうち、 B^1 が CW^1 で、 Y^2 が結合手で、E がカルボキシ基である化合物が好ましい。

また上記一般式 (I) で表される化合物のうち、



がベンズイソキサゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、又はインドール

環で、Y²が結合手で、Eがカルボキシル基である化合物が好ましい。

また上記一般式 (I) で表される化合物のうち、本発明の上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体が好ましい。

上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体でR¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶及びR⁷の炭素数1~8のアルキル基; R¹, R², R³, R⁴, R⁵及びR⁶のハロゲン原子で置換された炭素数1~8のアルキル基; R¹, R²及びR³の炭素数3~7のシクロアルキル基; R¹, R²及びR³の炭素数3~7のシクロアルキル基で置換された炭素数1~6のアルキル基; R¹, R², R³及びR⁶の炭素数2~8のアルケニル基; R¹, R², R³及びR⁶の炭素数2~8のアルキニル基; R¹, R², R³及びR⁶の置換基を有していても良いアリールアルキル基 (アリール部分の炭素数6~10で、アルキル部分の炭素数1~4); R¹, R², R³及びR⁶の置換基を有していても良い炭素数6~10のアリール基; R¹, R²及びR³の環形成原子として1~3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5~8員環の複素環基; Y¹の置換基を有していても良い炭素数1~8のアルキレン鎖は上記一般式 (I) で表される化合物で説明したものと同様なものが挙げられる。

また上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体のうち、AがO又はSであるベンズイソキサゾール誘導体が好ましい。

また上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体のうち、AがO又はSで、X¹及びX²が結合手であるベンズイソキサゾール誘導体が好ましい。

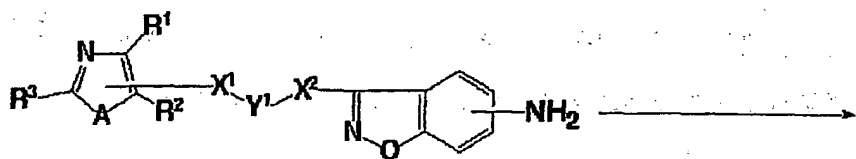
また上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体のうち、AがO又はSで、X¹及びX²が結合手で、R¹, R²及びR³が水素原子、炭素数1~8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1~8のアルキル基、炭素数3~7のシクロアルキル基、炭素数3~7のシクロアルキル基で置換された炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~8のアルケニル基、炭素数2~8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基 (アリール部分の炭素数6~10で、アルキル部分の炭素数1~4)、置換基を有していても良い炭素数6~10のアリール基、ビリジル基、チエニル基、フリル基又は結合手であるベンズイソキサゾール誘導体が好ましい。

さらにまた上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体のうち、AがO又はSで、 X^1 及び X^2 が結合手で、 R^1 、 R^2 及び R^3 が水素原子、炭素数1~8のアルキル基、若しくは置換基として炭素数1~6のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基、カルボキシ基、水酸基、フェニル基、ベンジル基若しくはフェニルオキシ基から選ばれる原子又は基を有していても良い炭素数6~10のアリール基、ヒリジル基、チエニル基、フリル基若しくはアリールアルキル基 (アリール部分の炭素数6~10で、アルキル部分の炭素数1~4)、又は結合手であるベンズイソキサゾール誘導体が好ましい。

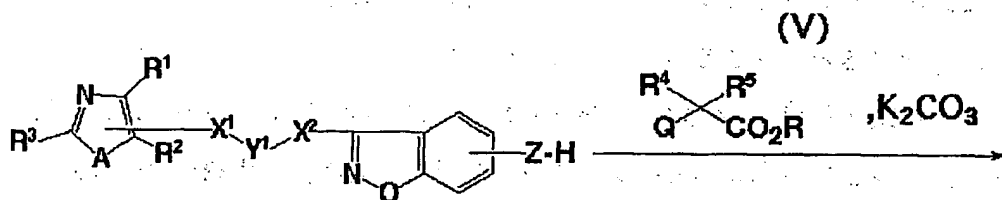
上記一般式 (I) で表される化合物又は上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体は、薬理学的に許容される塩であってもよく、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩が挙げられる。

次に上記一般式 (I) で表される化合物又は上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体の合成方法について述べる。

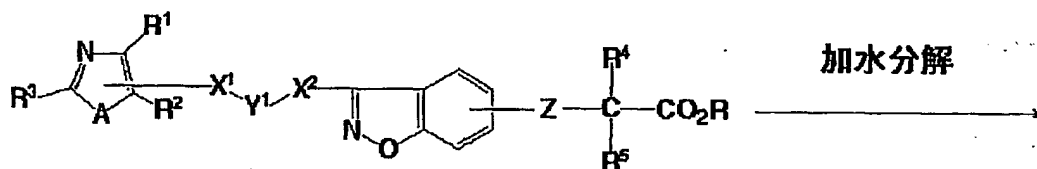
上記一般式 (I I) で表されるベンズイソキサゾール誘導体の合成スキームを以下に示す。



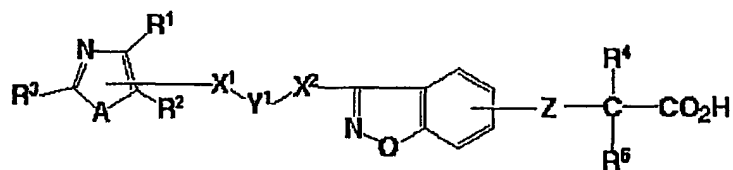
(III)



(IV)



(V)



(VI)

(反応式中、Rはメチル基、エチル基等の炭素数1～6のアルキル基を表し、Qは塩素原子、臭素原子等の脱離基を表し、そしてR¹, R², R³, A, X¹, Y¹, X², Z, R⁴及びR⁵は前記と同じ。)

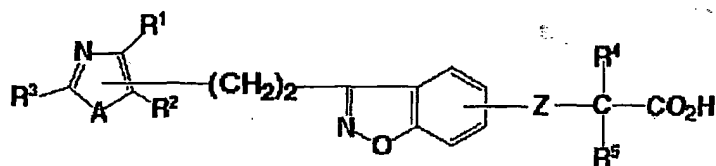
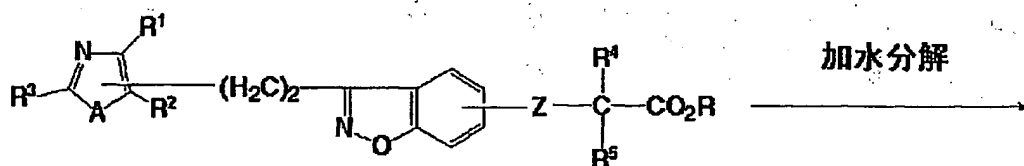
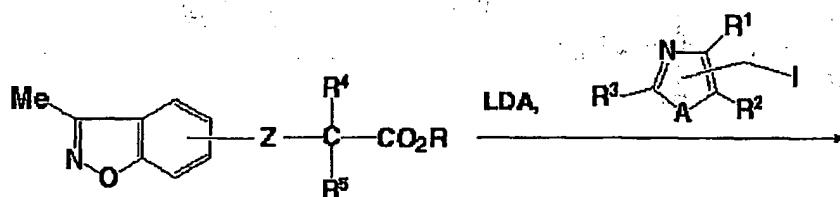
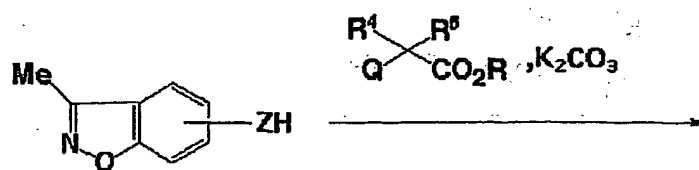
一般式 (IV) で表されるヒドロキシ (又はメルカプト) ベンズイソキサゾール誘導

体は、一般式 (III) で表されるアミノベンズイソキサゾール誘導体を氷冷下、亜硝酸ナトリウム、鉍酸（硫酸）でジアゾ化した後、Zが酸素原子の場合は硫酸等で分解することにより、Zが硫黄原子の場合エチルキサントゲンサンカリウム等を作用させた後、加温することにより得られる。

一般式 (VI) で表される本発明のベンズイソキサゾール誘導体は、前記の一般式 (IV) で表される化合物に炭酸カリウム等の塩基の存在下、一般式 (V) で表される酢酸エステル誘導体を作用させることにより得られる。

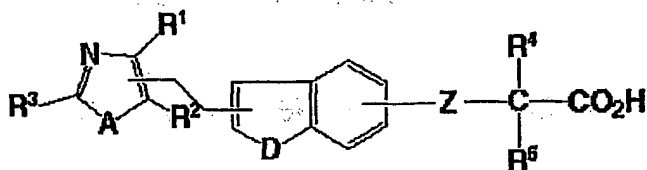
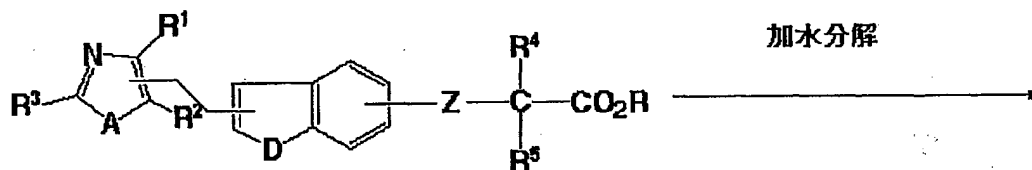
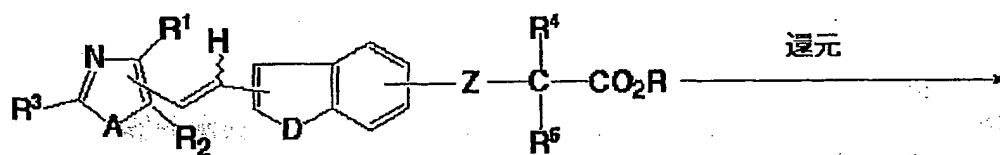
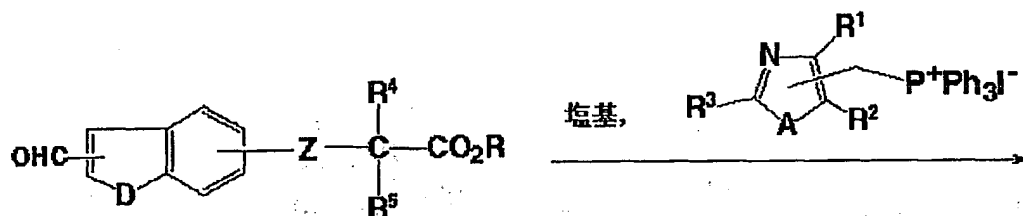
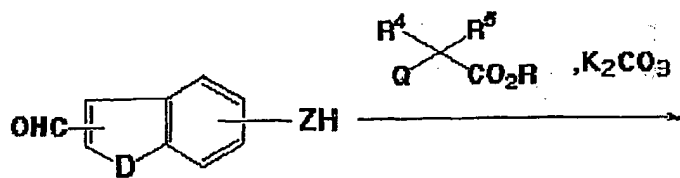
更に、一般式 (VII) で表される本発明のベンズイソキサゾール誘導体は上記の一般式 (VI) で表される本発明のベンズイソキサゾール誘導体を水酸化リチウム、水酸化カリウム等の存在下、加水分解反応に付すことで得ることができる。

また、本発明のベンズイソキサゾール誘導体は下記の反応スキームにより得ることができる。



(式中、A、R¹、R²、R³、Z、R⁴、R⁵ Q 及び R は前記と同じ。)

さらにまた、本発明化合物は下記の反応スキームにより得ることもできる。



D=NH, O, S

(反応式中、DはNH、O又はSを表し、そしてR、Q、R¹、R²、R³、A、Z、R⁴及びR⁵は前記と同じ。)

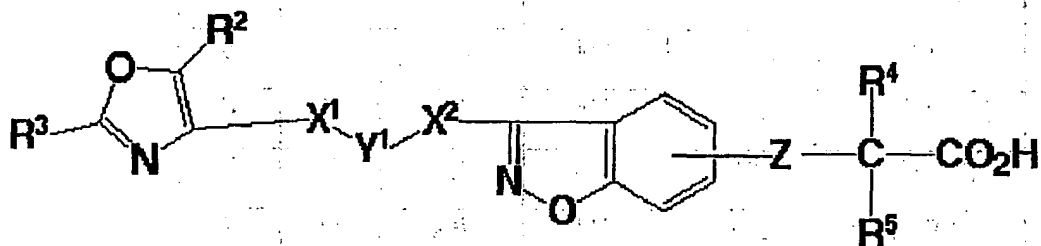
上記反応スキームにおける出発物質であるハイドロキシインドールカルボキサミド及びハイドロキシベンゾチオフェンカルボキサミドは例えばWO 96/35688、EP 505322記載の方法等を用いて得ることができる。

その他の上記一般式(I)で表される化合物も同様な方法により得ることができる。

斯くして得られた本発明化合物例を表1～22に示す。

(1-1)

次の一般式(a)、



で表されるベンズイソキサゾール誘導体で、Y¹がエチレンで、X¹及びX²が結合手で、そしてR²、R³、R⁴、R⁵、Z及びZの置換位置が表1～4に記載のもの。

【表 1】

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	位置
メチル	フェニル	H	H	O	6
メチル	フェニル	メチル	メチル	O	6
メチル	フェニル	メチル	メチル	O	6
エチル	フェニル	メチル	メチル	O	6
プロピル	フェニル	メチル	メチル	O	6
プロピル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	6
ブチル	フェニル	メチル	メチル	O	6
ペンチル	フェニル	メチル	メチル	O	6
ヘキシル	フェニル	メチル	メチル	O	6
ヘプチル	フェニル	メチル	メチル	O	6
オクチル	フェニル	エチル	メチル	O	6
イソプロピル	フェニル	メチル	メチル	O	6
イソブチル	フェニル	メチル	メチル	O	7
CF ₃	フェニル	メチル	メチル	O	7
CH ₂ CF ₃	フェニル	エチル	メチル	O	7

【表 2】

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	位置
CH ₂ CHF ₂	フェニル	エチル	H	S	7
CH ₂ CH ₂ CF ₃	フェニル	プロピル	H	S	7
シクロヘキシル	フェニル	メチル	メチル	O	7
シクロプロピル	フェニル	メチル	メチル	S	5
シクロプロピルメチル	フェニル	メチル	メチル	O	7
アリル	フェニル	メチル	メチル	O	6
ビニル	フェニル	CH ₂ CF ₃	メチル	O	6
(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	フェニル	メチル	メチル	O	7
プロパルキル	フェニル	メチル	メチル	O	6
フェニル	フェニル	メチル	メチル	O	7
(2-Cl)ベンジル	フェニル	メチル	メチル	O	7
(2-F)ベンジル	フェニル	メチル	メチル	O	7
(2-F, 6-Cl)ベンジル	フェニル	メチル	メチル	O	7
(2-CF ₃)ベンジル	フェニル	メチル	メチル	O	7
(2-メチル)ベンジル	フェニル	メチル	メチル	O	6

【表 3】

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	位置
メチル	(2-F)フェニル	メチル	メチル	O	6
メチル	(2-Br)フェニル	メチル	メチル	O	6
メチル	(2-CF ₃)フェニル	メチル	メチル	O	6
エチル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	7
エチル	(2,4-Cl)フェニル	エチル	メチル	S	7
エチル	(2,4-F)フェニル	メチル	メチル	S	7
エチル	(2,3,4-F)フェニル	メチル	メチル	O	6
7°ロピール	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	6
7°ロピール	(2,4-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	6
7°ロピール	(2,4-F)フェニル	エチル	H	O	6
ブチル	(2-Cl)フェニル	H	CH ₂ CF ₃	O	5
ブチル	(2-メチル)フェニル	エチル	メチル	O	6
ブチル	(2-エチル)フェニル	7°ロピール	メチル	O	6
ブチル	(2,4-F)フェニル	メチル	メチル	O	6
ペンチル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	7
イソ7°ロピール	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	7

【表 4】

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	位置
イソブチル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	7
メチル	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	6
エチル	(2,3-F)フェニル	メチル	メチル	O	6
エチル	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	6
ブチル	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	6
ブチル	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	S	5
イソブチル	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	6
イソブチル	(2-F,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	S	6
エチル	(2,3-メチル)フェニル	メチル	メチル	O	6
イソブチル	(2-F,3-メチル)フェニル	メチル	メチル	S	7
ヘンチル	(2-ニトロ)フェニル	エチル	H	O	6
イソブチル	(2-ジメチルアミノ)フェニル	ブチル	H	O	6
イソブチル	(2-フェニル)フェニル	メチル	メチル	O	6
(CH ₂) ₂ CHF ₂	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	6
(CH ₂) ₂ CF ₃	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	6
(2-Cl)ヘンチル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	6
(2-F)ヘンチル	(2-F)フェニル	メチル	メチル	O	6
ヘンチル	(2-CF ₃)フェニル	メチル	メチル	O	6
フェニル	(2-Br)フェニル	メチル	メチル	O	6
ヘンチル	(2-F)フェニル	メチル	メチル	O	6
ヘンチル	(2,4-F)フェニル	メチル	メチル	O	6

(1-2)

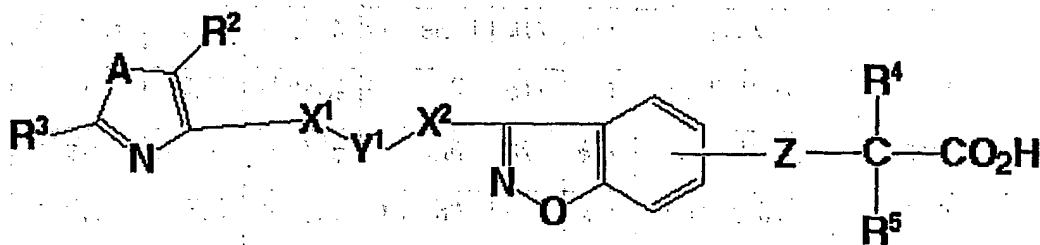
上記一般式 (a) で表されるベンズイソキサゾール誘導体で、Y¹がエチレンで、そしてR²、R³、R⁴、R⁵、X¹、X²、Z及びZの置換位置が表5記載のもの。

【表 5】

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	Z	位置	X ¹	X ²
メチル	2-ヒ°リジル	H	メチル	O	7	結合手	結合手
エチル	(2-Cl)-3-ヒ°リジル	メチル	エチル	O	7	結合手	結合手
エチル	(2-Cl)-3-ヒ°リジル	メチル	7°ロピル	O	7	CO	結合手
エチル	(6-Cl)-3-ヒ°リジル	メチル	7°ロピル	S	6	CO	結合手
7°チル	(6-Cl)-3-ヒ°リジル	H	7°ロピル	S	6	NHCO	結合手
エチル	3-ヒ°リジル	メチル	メチル	O	6	結合手	O
イソ7°ロピル	4-ヒ°リジル	メチル	メチル	O	6	結合手	O
エチル	2-ヒ°リミジル	メチル	メチル	S	5	結合手	結合手
エチル	(6-Cl)-2-ヒ°リミジル	メチル	メチル	O	5	結合手	S
エチル	2-キリル	メチル	メチル	O	7	結合手	NH
エチル	3-フリル	メチル	メチル	O	6	結合手	O
エチル	3-フリル	メチル	メチル	S	6	結合手	結合手
イソ7°ロピル	2-フリル	メチル	メチル	O	6	結合手	結合手
イソ7°ロピル	3-チエリ	メチル	メチル	S	6	NH	結合手
イソ7°チル	2-チエリ	メチル	メチル	O	6	結合手	結合手
(CH ₂) ₂ CHF ₂	3-イント°リル	メチル	メチル	S	5	結合手	結合手
7°チル	2-イント°リル	メチル	メチル	O	7	結合手	結合手
ヘ°ンチル	1-7°チル	メチル	メチル	O	6	結合手	結合手
ヘキシル	(2-Cl)-3-フリル	メチル	メチル	O	6	結合手	結合手
イソ7°ロピル	シクロヘキシル	メチル	メチル	O	6	結合手	結合手
エチル	2-ヘ°ソ7°チエリ	メチル	メチル	O	6	結合手	結合手
イソ7°ロピル	ヘ°ソ7°フリル	メチル	メチル	O	6	結合手	結合手
7°ロピル	(2,3-Cl)-4-ヒ°リジル	メチル	メチル	O	6	結合手	結合手
7°ロピル	(2,3-F)-4-ヒ°リジル	メチル	メチル	O	6	結合手	結合手
イソ7°ロピル	(2,3-Br)-4-ヒ°リジル	メチル	エチル	O	6	結合手	結合手

(2-1)

次の一般式 (b)、



で表されるベンズイソキサゾール誘導体において、Zの置換位置が6位で、そしてR², R³, X¹, X², Y¹, R⁴, R⁵及びZが表6に記載のもの。

【表 6】

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	A	Z	X ¹	Y ¹	X ²
エチル	フェニル	メチル	メチル	N-Me	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
7°ピコル	(2-Cl)フェニル	エチル	メチル	NH	O	結合手	(CH ₂) ₂	O
7°ピコル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	NH	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
7°ピコル	(2,3-F)フェニル	メチル	メチル	NH	O	結合手	(CH ₂) ₃	結合手
ナチル	(2-Cl)フェニル	エチル	エチル	S	O	NHCO	(CH ₂) ₂	結合手
イソ7°ピコル	(2-Cl)フェニル	エチル	メチル	NH	O	CONH	(CH ₂) ₂	結合手
イソナチル	(2,3-F)フェニル	メチル	メチル	N-Me	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
CF ₃	(2,4-F)フェニル	メチル	メチル	N-Me	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
(CH ₂) ₂ CF ₃	フェニル	メチル	メチル	S	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
シクロヘキシル	フェニル	メチル	メチル	N-Me	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
シクロ7°ピコル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	S	S	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
アリル	(2,3-F)フェニル	メチル	メチル	N-Me	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
ビニル	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	S	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	NH	S	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
7°ピコルキル	(2,4-F)フェニル	メチル	メチル	NH	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
フェニル	フェニル	メチル	メチル	NH	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
ベンジル	フェニル	メチル	メチル	N-Bn	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
(2-Cl)ベンジル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
(2-F)ベンジル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	S	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
(4-CF ₃)ベンジル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
(2-メチル)ベンジル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	O	O	結合手	(CH ₂) ₂	結合手

(表中、Bnはベンジル基を意味する。)

(2-2)

上記一般式 (b) で表されるベンズイソキサゾール誘導体において、ZがOで、その

置換位置が7位で、そして R^2 、 R^3 、 X^1 、 X^2 、 Y^1 、 R^4 及び R^5 が表7に記載のもの

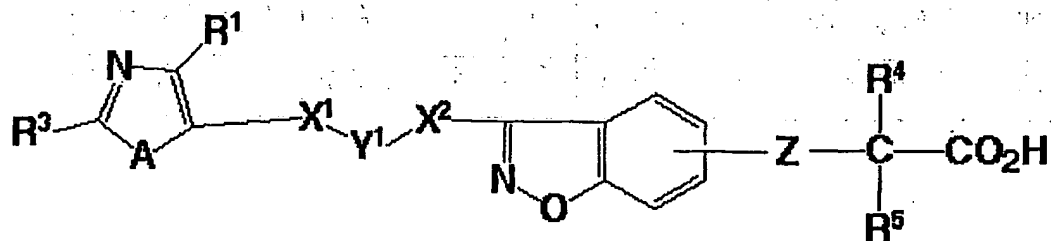
。

【表7】

R^2	R^3	R^4	R^5	A	X^1	Y^1	X^2
メチル	7エニル	H	H	S	結合手	$(CH_2)_2$	O
メチル	7エニル	メチル	メチル	NH	結合手	$(CH_2)_3$	O
メチル	7エニル	メチル	メチル	S	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
ベンチル	(2,4-F)7エニル	メチル	メチル	S	結合手	CH_2	O
ヘキシル	7エニル	メチル	メチル	S	結合手	$(CH_2)_2$	C=O
ヘプトチル	7エニル	メチル	メチル	N-Me	O	$(CH_2)_2$	O
CH_2CF_3	(2,3-F)7エニル	メチル	メチル	N-Et	結合手	$(CH_2)_2$	結合手
CH_2CHF_2	(2,3-F)7エニル	メチル	メチル	S	結合手	$(CH_2)_2$	結合手

(3-1)

次の一般式(c)、



で表されるベンズイソキサゾール誘導体で、 R^4 及び R^5 がメチル基で、そしてA、 R^1 、 R^3 、 X^1 、 Y^1 、 X^2 、Z及びZの置換位置が表8に記載のもの。

【表8】

A	R ¹	R ³	Z	位置	X ¹	Y ¹	X ²
NH	メチル	フェニル	O	6	結合手	(CH ₂) ₃	O
O	メチル	フェニル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
N-Me	エチル	フェニル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
NH	7°ロピル	(2-Cl)フェニル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
NH	7°チル	(2,3-F)フェニル	O	6	結合手	(CH ₂) ₃	結合手
S	ペンチル	(2,4-F)フェニル	O	6	結合手	CH ₂	O
S	ヘキシル	フェニル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	C=O
N-Me	7°チル	フェニル	O	6	O	(CH ₂) ₂	O
N-Me	イソ7°チル	(2,3-F)フェニル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
N-Me	CF ₃	(2,4-F)フェニル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
N-Et	CH ₂ CF ₃	(2,3-F)フェニル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
S	CH ₂ CHF ₂	(2,4-F)フェニル	S	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
S	(CH ₂) ₂ CF ₃	フェニル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
N-Me	シクロヘキシル	フェニル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
S	シクロ7°ロピル	(2-Cl)フェニル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
N-Me	アリル	(2,3-F)フェニル	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
S	ヒニル	(2,3-Cl)フェニル	S	7	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
NH	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	(2,3-Cl)フェニル	O	7	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
NH	7°ロパルキル	(2,4-F)フェニル	S	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手

(3-2)

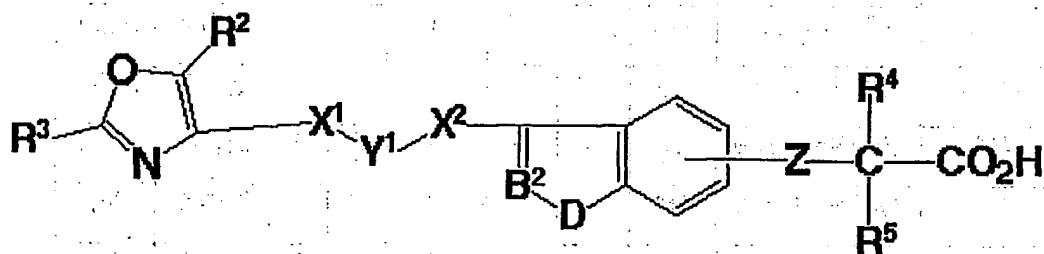
上記一般式(c)で表されるベンズイソキサゾール誘導体において、Y¹がエチレンで、Zの置換位置が7位で、そしてR¹、R³、X¹、X²、R⁴及びR⁵が表9に記載のもの。

【表 9】

R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	A	Z	X ¹	X ²
メチル	フェニル	H	H	O	O	結合手	結合手
7°ピコル	(2-Cl)フェニル	エチル	メチル	NH	O	結合手	O
メチル	(2-Cl)フェニル	エチル	エチル	S	S	NHCO	結合手
17°ピコル	(2-Cl)フェニル	エチル	メチル	NH	O	CONH	結合手

(4-1)

次の一般式 (d)、



で表される化合物で、X²が結合手で、そしてR²、R³、R⁴、R⁵、B²、D、Z、Zの位置、X¹及びY¹が表10に記載のもの。

【表10】

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	B ²	D	Z	位置	X ¹	Y ¹
メチル	フェニル	H	H	CH	O	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
メチル	フェニル	メチル	メチル	CH	O	S	6	CO	(CH ₂) ₂
メチル	フェニル	メチル	メチル	CH	O	O	7	CO	(CH ₂) ₂
エチル	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	CH	NH	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
7°ピピル	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	CH	S	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
7°ピピル	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	CH	N-Me	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
7°チル	(2,4-F)フェニル	メチル	メチル	CH	N-Bn	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
ベンチル	(2,3-F)フェニル	メチル	メチル	CH	N-Et	S	6	結合手	(CH ₂) ₂
ヘキシル	(2-Cl)フェニル	エチル	メチル	CH	NH	O	7	結合手	(CH ₂) ₂
7°チル	(2-Me)フェニル	メチル	メチル	N	S	S	7	結合手	(CH ₂) ₃
メチル	(2-NMe ₂)フェニル	H	H	N	S	O	7	結合手	(CH ₂) ₂
メチル	(2-NMe ₂)フェニル	メチル	メチル	N	O	S	6	結合手	(CH ₂) ₂
メチル	(2-Br)フェニル	エチル	メチル	N	O	O	7	結合手	(CH ₂) ₂
エチル	(3-Cl)フェニル	メチル	メチル	CH	NH	S	6	結合手	(CH ₂) ₂
7°ピピル	(2-Cl)フェニル	エチル	メチル	N	O	O	7	結合手	(CH ₂) ₂
ベンチル	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	N	O	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
イソ7°ピピル	(2,3-F)フェニル	メチル	メチル	N	O	O	6	結合手	(CH ₂) ₂
イソ7°チル	(2,4-F)フェニル	メチル	メチル	CH	S	O	7	結合手	(CH ₂) ₂
メチル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	CH	O	S	7	結合手	(CH ₂) ₂
7°チル	(2,4-F)フェニル	メチル	メチル	CH	O	O	7	NHCO	(CH ₂) ₂
7°チル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	N	O	O	6	結合手	(CH ₂) ₂

(表中、Bnはベンジル基を表す。)

(4-2)

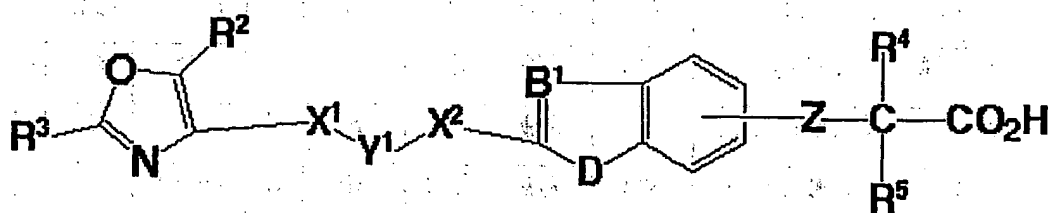
上記一般式 (d) で表される化合物において、 R^5 がメチル基で、 Y^1 がエチレンで、そして R^2 , R^3 , R^4 , B^2 , D , Z , Z の置換位置、 X^1 及び X^2 が表 11 に記載のもの。

【表 11】

R^2	R^3	R^4	B^2	D	Z	位置	X^1	X^2
メチル	(3-Cl)フェニル	イソ	CH	CH	O	7	NHCO	S
イソプロピル	(3,4-Cl)フェニル	メチル	N	S	O	6	結合手	S
イソブチル	(2-ニトロ)フェニル	メチル	CH	O	O	5	結合手	O
メチル	(2-Me)フェニル	メチル	CH	NH	O	6	結合手	O
イソ	(2,4-Cl)フェニル	メチル	CH	S	S	5	結合手	O

(5-1)

次の一般式 (e)、



で表される化合物で、 Z が O で、 Y^1 がエチレンで、そして、そして R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , B^1 , D , Z の位置、 X^1 及び X^2 が表 12 に記載のもの。

【表 12】

R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	B ¹	D	位置	X ¹	X ²
メチル	フェニル	H	H	CH	O	6	結合手	結合手
メチル	フェニル	メチル	メチル	CH	O	7	CO	結合手
エチル	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	CH	NH	6	結合手	結合手
プロピル	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	CH	S	6	結合手	結合手
プロピル	(2,3-Cl)フェニル	メチル	メチル	CH	N-Me	6	結合手	結合手
ブチル	(2,3-F)フェニル	メチル	メチル	CH	N-Bn	6	結合手	結合手
ヘキシル	(2-Cl)フェニル	エチル	メチル	CH	NH	7	結合手	結合手
オクチル	(3-Cl)フェニル	エチル	メチル	CH	NH	7	NHCO	S
イソプロピル	(3,4-Cl)フェニル	メチル	メチル	N	S	6	結合手	S
イソブチル	(2-ニトロ)フェニル	メチル	メチル	CH	O	5	結合手	O
メチル	(2-NMe ₂)フェニル	H	H	N	S	7	結合手	結合手
メチル	(2-Br)フェニル	エチル	メチル	N	O	7	結合手	結合手
ブチル	(2-Cl)フェニル	エチル	メチル	N	O	7	結合手	結合手
ペンチル	(3,4-Cl)フェニル	メチル	メチル	N	O	6	結合手	結合手
イソプロピル	(2,4-F)フェニル	メチル	メチル	N	O	6	結合手	結合手
イソブチル	(2,4-F)フェニル	メチル	メチル	CH	S	7	結合手	結合手
メチル	(2-Me)フェニル	メチル	メチル	CH	NH	6	結合手	O
ブチル	(2,4-F)フェニル	メチル	メチル	CH	O	7	NHCO	結合手
ペンチル	(2-Cl)フェニル	メチル	メチル	N	O	6	結合手	結合手

(5-2)

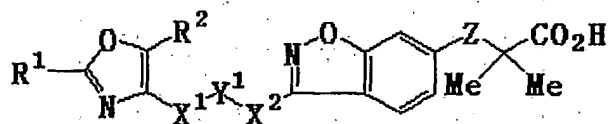
上記一般式 (e) で表される化合物において、R⁴及びR⁵がメチル基で、ZがSで、そしてそしてR²、R³、B¹、D、Zの置換位置、X¹、Y¹及びX²が表13に記載のもの。

【表 13】

R ²	R ³	B ¹	D	位置	X ¹	Y ¹	X ²
メチル	フェニル	CH	O	6	CO	(CH ₂) ₂	結合手
ベンジル	(2,4-F)フェニル	CH	N-エチル	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
n-ブチル	(2-Me)フェニル	N	S	7	結合手	(CH ₂) ₃	結合手
メチル	(2-アミノ)フェニル	N	O	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
エチル	(3-Cl)フェニル	CH	NH	6	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
メチル	(3-Cl)フェニル	CH	O	7	結合手	(CH ₂) ₂	結合手
エチル	(3,4-Cl)フェニル	CH	S	5	結合手	(CH ₂) ₂	O

(6)

次の一般式



で表されるベンズイソキサゾール誘導体で、R¹、R²、X¹、X²、Y¹及びZが表14～22に記載のもの。

【表 1 4】

R ¹	R ²	X ¹	Y ¹	X ²	Z
(2-C1) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(4-C1) フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-C1) フェニル	ヘキシル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-C1) フェニル	ベンジル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-Me) フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-C1) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-N02) フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-C1) フェニル	シクロプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
シクロヘキシル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-C1) フェニル	イソブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-C1) フェニル	t-ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-F) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(4-t-ブチル) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ナフチル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OMe) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2, 4-C1) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2, 6-C1) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-CF3) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(4-ブチル) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0

【表15】

R ¹	R ²	X ¹	Y ¹	X ²	Z
(2-OH, 4-Me) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2, 4-Me) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH, 3, 4-Me) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH, 4-CF ₃) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-Cl, 4-OMe) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-Cl, 4-OPh) フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
1-ナフチル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-キノリル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
8-キノリル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
3-キノリル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ビリミジル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-チエニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-イミダゾリル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-インドリル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ベンゾチエニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ベンズイミダゾリル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH, 4-Me) フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2, 4-Me) フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH) フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH, 3, 4-Me) フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH, 4-CF ₃) フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-Cl, 4-OMe) フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-Cl, 4-OPh) フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0

【表16】

R ¹	R ²	X ¹	Y ¹	X ²	Z
1-ナフチル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ナフチル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-キノリル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
8-キノリル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
3-キノリル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ビリミジル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-チエニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-フラニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-イミダゾリル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-インドリル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ベンゾチエニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ベンズイミダゾリル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH, 4-Me) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2, 4-Me) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH, 3, 4-Me) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH, 4-CF ₃) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-Cl, 4-Ome) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-Cl, 4-OpH) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
1-ナフチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ナフチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-キノリル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
8-キノリル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0

【表 17】

R ¹	R ²	X ¹	Y ¹	X ²	Z
3-キノリル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ビリミジル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-チエニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-フラニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-イミダゾリル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-インドリル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ベンズイミダゾリル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH, 4-Me) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2, 4-Me) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH, 3, 4-Me) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-OH, 4-CF ₃) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-Cl, 4-Ome) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-Cl, 4-Oph) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
1-ナフタル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ナフタル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-キノリル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
8-キノリル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
3-キノリル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ビリミジル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-チエニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-フラニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-イミダゾリル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0

【表18】

R ¹	R ²	X ¹	Y ¹	X ²	Z
2-インドリル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ベンゾチエニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
2-ベンズイミダゾリル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	0
(2-C1)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(4-C1)フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-C1)フェニル	ヘキシル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-C1)フェニル	ベンジル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-Me)フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2, 3-C1)フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-C1)フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-N02)フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-C1)フェニル	シクロプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
シクロヘキシル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-C1)フェニル	イソブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-C1)フェニル	t-ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-F)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(t-ブチル)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ナフチル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OMe)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2, 4-C1)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2, 6-C1)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-CF3)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S

【表 19】

R ¹	R ²	X ¹	Y ¹	X ²	Z
(4-ブチル)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH,4-Me)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2,4-Me)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH,3,4-Me)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH,4-CF ₃)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-Cl,4-OMe)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-Cl,4-OPh)フェニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
1-ナフチル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-キノリル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
8-キノリル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
3-キノリル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ピリミジル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-チエニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-フラニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-イミダゾリル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-インドリル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ベンゾチエニル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ベンズイミダゾリル	イソプロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH,4-Me)フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2,4-Me)フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH)フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH,3,4-Me)フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH,4-CF ₃)フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S

【表 20】

R ¹	R ²	X ¹	Y ¹	X ²	Z
(2-C1, 4-OMe) フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-C1, 4-OPh) フェニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
1-ナフチル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ナフチル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-キノリル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
8-キノリル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
3-キノリル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ビリミジル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-チエニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-フラニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-イミダゾリル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-インドリル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ベンゾチエニル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ベンズイミダゾリル	プロピル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH, 4-Me) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2, 4-Me) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH, 3, 4-Me) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH, 4-CF ₃) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-C1, 4-OMe) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-C1, 4-OPh) フェニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
1-ナフチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ナフチル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S

【表 21】

R ¹	R ²	X ¹	Y ¹	X ²	Z
2-キノリル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
8-キノリル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
3-キノリル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ピリミジル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-チエニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-フラニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-イミダゾリル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-インドリル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ベンゾチエニル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ベンズイミダゾリル	エチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH, 4-Me) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2, 4-Me) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH, 3, 4-Me) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-OH, 4-CF ₃) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-Cl, 4-Ome) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
(2-Cl, 4-OpH) フェニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
1-ナフチル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ナフチル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-キノリル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
8-キノリル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
3-キノリル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ピリミジル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S

【表 2 2】

R ¹	R ²	X ¹	Y ¹	X ²	Z
2-チエニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-フラニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-イミダゾリル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-インドリル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ベンゾチエニル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S
2-ベンズイミダゾリル	ブチル	結合手	CH ₂ CH ₂	結合手	S

次に本発明の薬理効果について述べる。

本発明化合物のPPAR δ 活性化作用は、CV-1細胞に受容体プラスミド (GAL4-hPPAR δ LBD)、ルシフェラーゼ発現プラスミド (UASx4-TK-LUC) 及び β -ガラクトシダーゼ (β -GAL) 発現プラスミドをDMRIE-Cにより遺伝子導入後、本発明化合物又は比較化合物であるL-165041の存在下、40時間培養後、可溶化細胞をルシフェラーゼ活性及び β -GAL活性を測定することにより求めた。

尚、ルシフェラーゼ活性は β -GAL活性で補正し、L-165041で処理した細胞のルシフェラーゼ活性を100%として、相対的なリガンド活性を算出した。(後記の実施例10)

表23から明らかなように本発明化合物(実施例1~7)はL-165041に比べ、同等又はそれ以上のPPAR δ 活性化作用を示した。

また、表24から同じく実施例9-1~実施例9-2記載の本発明化合物もL-165041に比べ、同等又はそれ以上のPPAR δ 活性化作用を示した。

従って、本発明の一般式(I)で表される化合物は、優れたPPAR δ 活性化作用を

有することから、血糖降下剤、脂質低下剤、肥満、シンドロームX、高コレステロール血症、高リポ蛋白血症等の代謝異常疾患、高脂血症、動脈硬化症、循環器系疾患、過食症、虚血性疾患、肺ガン、乳がん、結腸ガン、大腸ガン、卵巣ガン等の悪性腫瘍、アルツハイマー病、炎症性疾患、骨粗鬆症 (Mano H. et. Al., (2000) J. Biol. Chem., 275: 8126-8132)、パセドウ病眼症、副腎白質ジストロフィー等の予防、あるいは治療剤として期待される。

本発明化合物は、ヒトに対して一般的な経口投与又は非経口投与のような適当な投与方法によって投与することができる。

製剤化するためには、製剤の技術分野における通常の方法で錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、懸濁剤、注射剤、坐薬等の剤型に製造することができる。

これらの調製には、通常の賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、色素、希釈剤などが用いられる。ここで、賦形剤としては、乳糖、D-マンニトール、結晶セルロース、ブドウ糖などが、崩壊剤としては、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム (CMC-Ca) などが、滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが、結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC)、ゼラチン、ポリビニルピロリドン (PVP) などが挙げられる。

投与量は通常成人においては、注射剤で有効成分である本発明化合物を1日約0.1 mg~100 mg, 経口投与で1日1 mg~2000 mgであるが、年齢、症状等により増減することができる。

次に、実施例を挙げ本発明を更に詳細に説明するが本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例

実施例 1

2-[[[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

6-アセトアミド-3-メチル-1,2-ベンズイソキサゾール (1.50 g, 7.89 mmol) を乾燥 THF (25 mL) に溶解させた後、窒素雰囲気下、-78°C にて 2M の LDA (9.0 mL, 18.0 mmol) を 10 分間かけて滴下し、さらに同条件で 10 分間攪拌した。続いて常法に従い合成した 4-ヨードメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾールの THF 溶液 (1.90 g, 7.89 mmol / 4.0 mL) を 5 分間で滴下し、更に同条件で 30 分間攪拌した。反応終了を確認した後、室温に戻し飽和の塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルを加えた。酢酸エチル層を分取後、水、食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾取した。酢酸エチルを減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-クロロホルム/メタノール = 100/1) にて精製し上記の標題化合物を白色結晶 (910 mg) として得た。

(収率 32%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

2.14 (s, 3H),

2.19 (s, 3H),

3.02 (t, 2H, $J=8\text{ Hz}$),

3.32 (t, 2H, $J=8\text{ Hz}$),

7.13 (dd, 1H, $J=1, 9\text{ Hz}$),

7.35-7.45 (m, 4H),

7.83 (br-s, 1H),

7.9-8.0 (m, 2H),

8.08 (d, 1H, $J=1\text{ Hz}$)

(2) 6-アミノ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

上記方法で得られた6-アセトアミド-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール(700mg, 1.9mmol)を1N塩酸(9mL)に懸濁させた後、反応温度を100℃に上げ6時間加熱還流した。

反応終了を確認した後、室温に戻し飽和の炭酸ナトリウム水溶液を加え中和した。酢酸エチルを加え有機層を分取した後、飽和の食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過した。溶媒を減圧留去することで残渣に標題化合物を白色結晶(530mg)として得た。(収率86%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

2.15 (s, 3H),

3.00 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$),

3.27 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$),

4.01 (br-s, 2H,),

6.54 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$),

6.70 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),

7.2-7.5 (m, 4H),

8.0-8.2 (m, 2H).

(3) 6-ヒドロキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

上記方法で得られた6-アミノ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール(2.14g, 6.72mmol)を25%硫酸(40mL)に懸濁させた後、氷冷中で亜硝酸ナトリウム水溶液(487mg/2.5mL)を10分間で滴下した。

同条件下で45分間攪拌した後、加熱還流中の75%硫酸水溶液(30mL)に約30分間かけて滴下した。滴下終了後、同条件下で20時間還流した。

反応終了を確認した後、室温に戻し氷冷水にあけた。ジエチルエーテル (100 mL × 2) にて抽出した後、エーテル溶液に 1 N の水酸化ナトリウム溶液 (200 mL × 3) を加え逆抽出した。続いて水酸化ナトリウム溶液を氷冷下にて 3 N 塩酸を加え酸性とし酢酸エチルを加え有機層を分取した。

有機層を飽和の食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した。溶媒を減圧留去することで粗体の標題化合物を褐色固体 (1.1 g) として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ :

2.23 (s, 3H),

3.02 (t, 2H, $J=8\text{ Hz}$),

3.26 (t, 2H, $J=8\text{ Hz}$),

6.71 (dd, 1H, $J=2, 9\text{ Hz}$),

6.90 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$),

7.26 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),

7.4–7.5 (m, 3H),

7.59 (br-s, 1H),

7.9–8.0 (m, 2H).

(4) 2-[[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

6-ハイドロキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール (200 mg, 0.60 mmol)、2-ブromo-2-メチルプロピオン酸エチル (156 mg, 0.80 mmol)、炭酸カリウム (111 mg, 0.80 mmol) をメチルエチルケトン (10 mL) に懸濁させた後、反応温度を 80°C に上げ加熱還流した。12 時間後、更に 2-ブromo-2-メチルプロピオン酸エチル (156 mg, 0.80 mmol)、炭酸カリウム (111 mg, 0.80 mmol) を加え 20 時間加熱還流した。反応終了を確認した後、室温に戻し、

不溶物を濾過、更にメチルエチルケトンにて洗浄し溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）で精製し上記の標題化合物を無色油状物（230mg）として得た。（収率89%）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.23 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),

1.64 (s, 6H),

2.15 (s, 3H),

3.02 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

3.31 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

4.24 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$),

6.80 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$),

6.88 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),

7.38 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),

7.4-7.5 (3H, m),

7.9-8.0 (m, 2H).

(5) 2-[[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

上記方法で得られた2-[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イルオキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル(220mg, 0.51mmol)をメタノール／THF／水(3mL／1mL／1mL)の混合溶媒に溶解させた後、水酸化リチウム1水和物(100mg)を加えた。室温にて20時間攪拌し原料の消失を確認した。反応溶液を氷冷した後、希塩酸を加えた。(pH 4程度)

析出した結晶を分取した後、水(40mL)で洗浄し2晩風乾し、更に減圧乾燥することで上記の標題化合物を白色結晶(170mg)として得た。

(収率83%)

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ :

- 1. 77 (s, 6H),
- 2. 19 (s, 3H),
- 2. 96 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3. 25 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 6. 86 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$),
- 6. 96 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
- 7. 45-7. 5 (m, 3H),
- 7. 71 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),
- 7. 85-7. 95 (m, 2H),
- 13. 2 (br s, 1H).

実施例2

2-[[3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率15%

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 1. 08 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
- 2. 21 (s, 3H),
- 2. 51 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3. 03 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3. 34 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 7. 09 (d, 1H, $J=1, 9\text{Hz}$),

- 7.41 (br-s, 1H),
7.4-7.5 (m, 4H),
7.95-8.00 (m, 2H),
8.07 (d, 1H, $J=1\text{ Hz}$).

(2) 6-アミノ-3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率96%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 1.01 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$),
2.51 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
3.03 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
3.27 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
4.02 (brs, 2H),
6.54 (dd, 1H, $J=2, 9\text{ Hz}$),
6.69 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$),
7.26 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
7.4-7.5 (3H, m),
7.95-8.00 (m, 2H)

(3) 6-ヒドロキシ-3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率53%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 1.11 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$),
2.55 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
3.03 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),

- 3. 29 (t, 2H, J=7Hz),
- 5. 95-6. 05 (br, 1H),
- 6. 72 (dd, 2H, J=2, 9Hz),
- 6. 91 (d, 1H, J=2Hz),
- 7. 31 (dd, 1H, J=9Hz),
- 7. 4-7. 5 (m, 3H),
- 7. 95-8. 0 (m, 2H).

(4) 2-[[3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

収率88%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ:

- 1. 07 (t, 3H, J=7Hz),
- 1. 23 (t, 3H, J=7Hz),
- 1. 64 (s, 6H),
- 2. 51 (q, 2H, J=7Hz),
- 3. 02 (t, 2H, J=7Hz),
- 3. 32 (t, 2H, J=7Hz),
- 4. 23 (q, 2H, J=7Hz),
- 6. 79 (dd, 2H, J=2, 9Hz),
- 6. 88 (d, 1H, J=2Hz),
- 7. 37 (d, 1H, J=9Hz),
- 7. 4-7. 5 (m, 3H),
- 7. 95-8. 0 (m, 2H).

(5) 2-[[3-[2-(5-エチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

収率 73%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 1. 3 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
- 1. 69 (s, 6H),
- 2. 58 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3. 02 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3. 22 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 6. 79 (dd, 2H, $J=2, 9\text{Hz}$),
- 7. 01 (1H, d, $J=2\text{Hz}$),
- 7. 22 (1H, d, $J=9\text{Hz}$),
- 7. 4-7. 5 (m, 3H),
- 7. 95-8. 0 (m, 2H)

実施例 3

2-[[3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル]-
1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 0. 87 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
- 1. 55-1. 70 (m, 2H),
- 2. 22 (s, 3H),
- 2. 49 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3. 04 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

3.35 (t, 2H, $J=7$ Hz),
7.12 (dd, 1H, $J=1, 9$ Hz),
7.2-7.6 (m, 5H),
7.95-8.05 (m, 2H),
8.01 (d, 1H, $J=1$ Hz)

(2) 6-アミノ-3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

2工程収率41%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.87 (t, 3H, $J=7$ Hz),
1.55-1.70 (m, 2H),
2.49 (t, 2H, $J=7$ Hz),
3.01 (t, 2H, $J=7$ Hz),
3.26 (t, 2H, $J=7$ Hz),
4.00 (br-s, 2H),
6.55 (dd, 1H, $J=2, 9$ Hz),
6.70 (d, 1H, $J=2$ Hz),
7.30 (d, 1H, $J=9$ Hz),
7.4-7.45 (m, 3H),
7.95-8.05 (m, 2H).

(3) 6-ヒドロキシ-3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率53%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.91 (t, 3H, $J=7$ Hz),

- 1. 55-1. 70 (m, 2H),
- 2. 56 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
- 3. 02 (t, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 3. 25 (t, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 6. 74 (dd, 1H, $J=2, 9\text{ Hz}$),
- 6. 91 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$),
- 7. 28 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
- 7. 4-7. 45 (m, 3H),
- 7. 95-8. 00 (m, 2H),
- 8. 15 (br-s, 1H).

(4) 2-[[3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

収率70%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 0. 85 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$),
- 1. 23 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$),
- 1. 5-1. 60 (m, 2H),
- 1. 64 (s, 6H),
- 2. 48 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
- 3. 02 (t, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 3. 32 (t, 2H, $J=8\text{ Hz}$),
- 4. 23 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
- 6. 80 (dd, 1H, $J=2, 9\text{ Hz}$),
- 6. 88 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$),
- 7. 40 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
- 7. 40-7. 50 (m, 3H),

7.95-8.00 (m, 2H).

(5) 2-[[3-[2-(5-プロピル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

収率94%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ:

0.85 (t, 3H, J=7Hz),

1.5-1.65 (m, 2H),

1.64 (s, 6H),

2.55 (t, 2H, J=7Hz),

3.03 (t, 2H, J=8Hz),

3.19 (t, 2H, J=8Hz),

6.76 (dd, 1H, J=2, 9Hz),

7.00 (d, 1H, J=2Hz),

7.20 (d, 1H, J=9Hz),

7.40-7.50 (m, 3H),

7.95-8.00 (m, 2H).

実施例4

2-[[3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例1と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率 14%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 0.85 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
- 1.45-1.60 (m, 2H),
- 2.22 (s, 3H),
- 2.46 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3.06 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3.36 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 7.12 (dd, 1H, $J=1, 9\text{Hz}$),
- 7.3-7.4 (m, 3H),
- 7.4-7.6 (m, 2H),
- 7.9-8.0 (m, , 2H),
- 8.07 (d, 1H, $J=1\text{Hz}$)

(2) 6-アミノ-3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率 80%

 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 0.87 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
- 1.45-1.60 (m, 2H),
- 2.49 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3.03 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3.29 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 4.00 (br-s, 2H),
- 6.56 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$),
- 6.70 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
- 7.28 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),
- 7.5-7.6 (m, 2H),

7.4-7.6 (m, 1H),

7.9-8.0 (m, 1H)

(3) 6-ハイドロキシ-3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率34%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.87 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),

1.45-1.60 (m, 2H),

2.51 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

3.10 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

3.31 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

6.1-6.2 (br, 1H),

6.74 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$),

6.91 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),

7.3-7.4 (m, 3H),

7.4-7.5 (m, 1H),

7.9-8.0 (m, 1H)

(4) 2-[[3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

収率63%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.87 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),

1.23 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),

1.45-1.60 (m, 2H),

- 1. 64 (s, 6H),
- 2. 48 (t, 2H, J=7Hz),
- 3. 05 (t, 2H, J=7Hz),
- 3. 33 (t, 2H, J=7Hz),
- 4. 24 (q, 2H, J=7Hz),
- 6. 80 (dd, 1H, J=2, 9Hz),
- 6. 88 (d, 1H, J=2Hz),
- 7. 3-7. 4 (m, 3H),
- 7. 4-7. 5 (m, 1H),
- 7. 9-8. 0 (m, 1H).

(5) 2-[[3-[2-(5-プロピル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

収率80%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ:

- 0. 86 (t, 3H, J=7Hz),
- 1. 45-1. 60 (m, 2H),
- 1. 66 (s, 6H),
- 2. 52 (t, 2H, J=7Hz),
- 3. 04 (t, 2H, J=7Hz),
- 3. 29 (t, 2H, J=7Hz),
- 4. 24 (q, 2H, J=7Hz),
- 6. 82 (dd, 1H, J=2, 9Hz),
- 7. 00 (d, 1H, J=2Hz),
- 7. 3-7. 4 (m, 3H),
- 7. 4-7. 5 (m, 1H),
- 7. 9-8. 0 (m, 1H).

実施例 5

2-[[3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率 13%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.87 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),

1.22-1.30 (m, 2H),

1.4-1.5 (m, 2H),

2.21 (s, 3H),

2.49 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

3.03 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

3.34 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

7.10 (dd, 1H, $J=1, 9\text{Hz}$),

7.3-7.5 (m, 5H),

7.95-8.05 (m, 2H),

8.01 (d, 1H, $J=1\text{Hz}$)

(2) 6-アミノ-3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率 86%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.87 (t, 3H, J=7Hz),
1.2-1.35 (m, 2H),
1.40-1.50 (m, 2H),
2.50 (t, 2H, J=7Hz),
3.01 (t, 2H, J=7Hz),
3.26 (t, 2H, J=7Hz),
4.03 (br-s, 2H),
6.54 (dd, 1H, J=2, 9Hz),
6.70 (d, 1H, J=2Hz),
7.29 (d, 1H, J=9Hz),
7.4-7.45 (m, 3H),
7.95-8.05 (m, 2H).

(3) 6-ヒドロキシ-3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)
) エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率34%

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ:

0.89 (t, 3H, J=7Hz),
1.2-1.40 (m, 2H),
1.40-1.50 (m, 2H),
2.55 (t, 2H, J=7Hz),
3.02 (t, 2H, J=7Hz),
3.27 (t, 2H, J=7Hz),
6.71 (dd, 1H, J=2, 9Hz),
6.91 (d, 1H, J=2Hz),
7.29 (d, 1H, J=9Hz),
7.4-7.45 (m, 3H),
7.9-8.0 (m, 2H).

(4) 2-[[3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

収率76%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.87 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
1.33 (t, $J=7\text{Hz}$),
1.2-1.3 (m, 2H),
1.4-1.5 (m, 2H),
1.64 (s, 6H),
2.50 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
3.02 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
3.32 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
4.23 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$),
6.79 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$),
6.88 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
7.39 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),
7.40-7.50 (m, 3H),
7.9-8.00 (m, 2H).

(5) 2-[[3-[2-(5-ブチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

収率82%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.88 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
1.2-1.4 (m, 2H),

1.45-1.6 (m, 2H),
1.64 (s, 6H),
2.56 (t, 2H, J=7Hz),
3.01 (t, 2H, J=7Hz),
3.22 (t, 2H, J=7Hz),
6.79 (dd, 1H, J=2, 9Hz),
7.00 (d, 1H, J=2Hz),
7.24 (d, 1H, J=9Hz),
7.40-7.50 (m, 3H),
7.9-8.05 (m, 2H).

実施例 6

2-[[3-[2-(2,5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-
ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(2,5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率 21%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

2.21 (s, 3H),
3.35-3.50 (m, 4H),
7.15 (dd, 1H, J=2, 9Hz),
7.3-7.4 (m, 2H),
7.4-7.55 (m, 5H),
7.55 (d, 1H, J=9Hz),
7.60 (dd, 2H, J=1, 9Hz),

8.04 (d, 1H, $J=1$ Hz),

8.05-8.15 (m, 2H).

(2) 6-アミノ-3-[2-(2,5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-
1,2-ベンズイソキサゾール

収率84%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

3.35-3.45 (m, 4H),

4.01 (s, 2H),

6.58 (dd, 1H, $J=2, 9$ Hz),

6.70 (d, 1H, $J=2$ Hz),

7.3-7.6 (m, 7H),

7.6-7.65 (m, 2H),

8.1-8.15 (m, 2H).

(3) 6-ヒドロキシ-3-[2-(2,5-ジフェニル-4-オキサゾリル)エチル]-
1,2-ベンズイソキサゾール

収率34%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

3.35-3.45 (m, 4H),

6.3 (brs, 1H),

6.76 (dd, 1H, $J=2, 9$ Hz),

6.91 (d, 1H, $J=2$ Hz),

7.3-7.6 (m, 7H),

7.62 (dd, 2H, $J=2, 9$ Hz),

8.1-8.15 (m, 2H).

(4) 2- [3- [2- (2, 5-ジフェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イルオキシ] -2-メチルプロピオン酸エチル

収率 55%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 1. 22 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),
- 1. 64 (s, 6H),
- 3. 35-3. 50 (m, 4H),
- 4. 23 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 6. 82 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$),
- 6. 87 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
- 7. 3-7. 55 (m, 7H),
- 7. 55-7. 6 (m, 2H),
- 8. 05-8. 15 (m, 2H).

(5) 2- [[3- [2- (2, 5-ジフェニル-4-オキサゾリル) エチル] -1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ] -2-メチルプロピオン酸

収率 定量的

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 1. 67 (s, 6H),
- 3. 35-3. 45 (m, 4H),
- 6. 85 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$),
- 7. 00 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),
- 7. 37-55 (m, 7H),
- 7. 55-7. 6 (m, 2H),
- 8. 05-8. 15 (m, 2H).

実施例 7

2-[[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

実施例 1 と同様の手法で以下の中間体及び標題化合物を得た。

(1) 6-アセトアミド-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率 21%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 2.21 (s, 3H),
- 2.22 (s, 3H),
- 3.21 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$),
- 3.41 (t, 2H, $J=8\text{Hz}$),
- 7.07 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$),
- 7.34 (d, 1H, $J=9\text{Hz}$),
- 7.35-7.50 (m, 4H),
- 7.85-7.9 (m, 2H),
- 8.06 (d, 1H, $J=1\text{Hz}$)

(2) 6-アミノ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール

収率 89%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

- 2.24 (s, 3H),
- 3.22 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 3.37 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),
- 6.54 (dd, 1H, $J=2, 9\text{Hz}$),

6.69 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$),

7.22 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),

7.4-7.55 (m, 3H),

7.9-8.0 (m, 2H).

(3) 6-ヒドロキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール

収率44%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

2.24 (s, 3H),

3.25 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),

3.36 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),

6.74 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),

6.91 (s, 1H),

7.29 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),

7.35-7.45 (m, 3H),

7.8-7.9 (m, 2H).

(4) 2-[[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ]-2-メチルプロピオン酸エチル

収率71%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.23 (t, 3H, $J=7\text{ Hz}$),

1.64 (s, 6H),

2.24 (s, 3H),

3.21 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),

3.39 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),

4. 24 (q, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
 6. 79 (d, 1H, $J=2, 9\text{ Hz}$),
 6. 88 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$),
 7. 30 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
 7. 35-7. 45 (m, 3H),
 7. 85-7. 90 (m, 2H).

(5) 2-[[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

収率 64%

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1. 66 (s, 6H),
 2. 27 (s, 3H),
 3. 21 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
 3. 36 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
 6. 81 (d, 1H, $J=2, 9\text{ Hz}$),
 7. 01 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$),
 7. 28 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
 7. 35-7. 45 (m, 3H),
 7. 85-7. 90 (m, 2H).

実施例 8

[[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]酢酸

(1) [[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]酢酸エチル

実施例1の合成中間体6-ハイドロキシ-3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール(200mg, 0.60mmol)、プロモ酢酸エチル(134mg, 0.80mmol)、炭酸カリウム(111mg, 0.80mmol)をメチルエチルケトン(10mL)に懸濁させた後、反応温度を80℃に上げ15時間加熱還流した。

反応終了を確認した後、不溶物を濾過、更にメチルエチルケトンにて洗浄し溶媒を留去した。この残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2/1)で精製し上記の標題化合物を無色油状物として得た。

(収率99%)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.26 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),

2.15 (s, 3H),

3.02 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

3.32 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

4.29 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$),

4.67 (s, 2H),

6.9-7.0 (m, 2H),

7.35-7.5 (m, 4H),

7.95-8.00 (m, 2H).

(2) [[3-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]酢酸

実施例1と同様の方法で標題化合物を得た。

収率64%

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ :

2.18 (s, 3H),

2.96 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

3.25 (t, 2H, $J=7\text{ Hz}$),
 4.73 (s, 2H),
 6.94 (dd, 1H, $J=2, 9\text{ Hz}$),
 7.16 (d, 1H, $J=2\text{ Hz}$),
 7.45-7.5 (m, 3H),
 7.09 (d, 1H, $J=9\text{ Hz}$),
 7.85-7.9 (2H, m).

実施例9

実施例1と同様な方法で以下の化合物を得た。

(実施例9-1)

2-[[[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサ
 ゾリル] エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ]-2-メチル
 プロピオン酸

白色結晶

mp. 100-105°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.13 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$)
 1.63 (6H, s)
 2.9-3.0 (1H, m)
 3.04 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$)
 3.27 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$)
 6.80 (1H, dd, $J=2, 9\text{ Hz}$)
 6.99 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$)
 7.24 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$)
 7.3-7.4 (2H, m)
 7.35-7.50 (1H, m)

7.80-7.95 (1H, m)

IR (KBr) cm^{-1}

3000, 2950, 2900, 1720, 1700, 1620, 1610, 1560, 1520, 1500, 1475, 1460, 1440, 1400, 1380, 1280, 1180, 1140, 1120, 1040, 1020, 980, 840, 780, 740.

(実施例9-2)

2-[[3-[2-[2-(4-クロロフェニル)-5-プロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色結晶

mp 156-158°C

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

0.88 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

1.52-1.61 (2H, m)

1.69 (6H, s)

2.53 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)

3.00 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)

3.20 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)

6.79 (1H, dd, $J=2, 8\text{Hz}$)

6.99 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

7.23 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

7.42 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

7.92 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

2873, 1620, 1518, 1497, 1479, 1392, 1385, 1282, 1188, 1144, 1095, 984, 843, 835, 816, 742

(実施例9-3)

2-[[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-ヘキシル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

0.86 (3H, t, $J=7\text{Hz}$),

1.2~1.3 (6H, m,),

1.45~1.55 (2H, m),

1.66 (6H, s),

2.55 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),

3.20 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),

3.25 (2H, t, $J=8\text{Hz}$),

6.80 (1H, dd, $J=3$ and 10Hz),

6.98 (1H, d, $J=3\text{Hz}$),

7.2~7.4 (3H, m),

7.50 (1H, d, $J=3\text{Hz}$),

7.90 (1H, dd, $J=3$ and 9Hz).

(実施例9-4)

2-[[3-[2-[5-ベンジル-2-(2-クロロフェニル)-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

- 1. 66 (6H, s)
- 3. 07 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)
- 3. 26 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)
- 3. 93 (2H, s)
- 6. 80 (1H, dd, $J=3$ and 9Hz)
- 6. 97 (1H, d, $J=3\text{Hz}$)
- 7. 15~7. 40 (8H, m)
- 7. 47 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)
- 7. 86 (1H, dd, $J=2$ and 8Hz)

(実施例9-5)

2-[[3-[2-[2-(2-メチルフェニル)-5-プロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

- 0. 87 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)
- 1. 55 (2H, tq, $J=7\text{Hz}$, 7Hz)
- 1. 66 (6H, s)
- 2. 52 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)
- 2. 61 (3H, s)
- 3. 02 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)
- 3. 28 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)
- 6. 82 (1H, dd, $J=2\text{Hz}$, 8Hz)
- 7. 01 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)
- 7. 2-7. 4 (4H, m)

7. 89 (1H, d, J=7Hz) .

(実施例9-6)

2-[[[3-[2-[2-(2,3-ジクロロフェニル)-5-エチル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 10 (3H, t, J=8Hz) ,

1. 67 (6H, s) ,

2. 57 (2H, t, J=8Hz) ,

3. 03 (2H, t, J=8Hz) ,

3. 27 (2H, t, J=8Hz) ,

6. 82 (1H, dd, J=2 and 9Hz) ,

6. 99 (1H, d, J=2Hz) ,

7. 25~7. 30 (2H, m) ,

7. 55 (1H, dd, J=2 and 8Hz) ,

7. 79 (1H, dd, J=2 and 8Hz)

(実施例9-7)

2-[[[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-エチル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1. 11 (3H, t, J=7Hz)

1. 66 (6H, s)

2.57 (2H, q, J=7 Hz)
3.02 (2H, t, J=7 Hz)
3.25 (2H, t, J=7 Hz)
6.80 (1H, dd, J=2, 8 Hz)
6.98 (1H, d, J=2 Hz)
7.23 (1H, d, J=8 Hz)
7.32-7.50 (3H, m)
7.89 (1H, m)

IR (KBr) cm^{-1} :

2981, 2939, 2519, 1697, 1622, 1572, 1543, 1518, 1497, 1462, 1441, 1419, 1392, 1385, 1350, 1284, 1282, 1205, 1178, 1144, 1088, 1055, 984, 943, 858, 839, 812, 754, 750, 735, 688, 604, 586

(実施例 9-8)

2-[[[3-[2-[2-(2-ニトロフェニル)-5-プロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

淡黄色結晶

mp 114-116°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

0.82 (3H, t, J=7 Hz)
1.46 (2H, tq, J=7 Hz, 7 Hz)
1.67 (6H, s)
2.45 (2H, t, J=7 Hz)
3.01 (2H, t, J=7 Hz)

3. 27 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$)
6. 86 (1H, dd, $J=2\text{ Hz}$, 9 Hz)
6. 99 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$)
7. 33 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$)
7. 5-7. 7 (2H, m)
7. 81 (1H, dd, $J=1\text{ Hz}$, 8 Hz)
7. 97 (1H, dd, $J=1\text{ Hz}$, 8 Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ;

2970, 2931, 2873, 1701, 1624, 1560, 1533, 1498, 1470, 1446, 1439, 1419, 1394, 1352, 1282, 1203, 1174, 1142, 1090, 984, 841, 812, 785, 752, 729, 604, 584.

(実施例9-9)

2-[[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-シクロプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 7~1. 9 (4H, m)
1. 67 (6H, s)
1. 7~1. 8 (1H, m)
3. 10 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$)
3. 29 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$)
6. 81 (1H, dd, $J=2$ and 9 Hz)
7. 00 (1H, d, $J=2\text{ Hz}$)
7. 25~7. 9 (5H, m).

(実施例 9-10)

2-[[3-[2-(2-シクロヘキシル-5-プロピル-4-オキサゾリル) エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ]-2-メチルプロピオン酸

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

0.83 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

1.2~2.1 (10H, m)

1.45~1.55 (2H, m)

1.71 (6H, s)

2.44 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)

2.8~2.9 (3H, m)

3.0~3.1 (2H, m)

6.72 (1H, dd, $J=2$ and 9Hz)

6.95 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

6.99 (1H, d, $J=9\text{Hz}$) .

(実施例 9-11)

2-[[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-イソブチル-4-オキサゾリル] エチル]-1, 2-ベンズイソキサゾール-6-イル] オキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色結晶

mp 118-120°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

0.87 (6H, d, $J=6\text{Hz}$)

1.66 (6H, s)

1.90 (1H, m)

2.44 (2H, d, $J=7$ Hz)
3.03 (2H, t, $J=7$ Hz)
3.28 (2H, t, $J=7$ Hz)
6.82 (1H, dd, $J=2, 8$ Hz)
6.99 (1H, d, $J=2$ Hz)
7.31–7.39 (3H, m)
7.48–7.50 (1H, m)
7.89–7.92 (1H, m)

IR (KBr) cm^{-1} :

3433, 2960, 2931, 2870, 2530, 1707, 1620, 1552, 1518, 1497, 1473, 1417, 1385, 1381, 1277, 1180, 1138, 1088, 1053, 978, 843, 820, 768, 742, 606, 584, 471

(実施例9-12)

2-[[3-[2-[2-(2-クロロフェニル)-5-tert-ブチル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

白色結晶

mp 127–129°C

^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1.26 (9H, s)
1.65 (6H, s)
3.17 (2H, t, $J=7$ Hz)
3.31 (2H, t, $J=7$ Hz)
6.81 (1H, dd, $J=2, 8$ Hz)
7.00 (1H, d, $J=2$ Hz)

7.28 (1H, d, J=8Hz)

7.34-7.37 (2H, m)

7.50 (1H, m)

7.93 (1H, m)

IR (KBr) cm^{-1} :

3855, 3737, 3433, 2978, 2974, 2872, 2347,

1707, 1703, 1620, 1572, 1549, 1522,

1498, 1421, 1383, 1367, 1346, 1284, 1184,

1146, 1055, 982, 837, 816, 768, 744, 739,

609

(実施例9-13)

2-[[[3-[2-[2-(2-フルオロフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.15 (6H, d, J=7Hz)

1.67 (6H, s)

2.95~3.00 (1H, m)

3.04 (2H, t, J=7Hz)

3.24 (2H, t, J=7Hz)

6.80 (1H, dd, J=2 and 8Hz)

7.00 (1H, d, J=2Hz)

7.015~7.25 (3H, m)

7.40~7.45 (1H, m)

7.95~8.00 (1H, m).

(実施例9-14)

2-[[[3-[2-[2-(4-tert-ブチルフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.16 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)

1.36 (9H, s)

1.70 (6H, s)

2.95~3.05 (3H, m)

3.17 (2H, t, $J=8\text{Hz}$)

6.76 (1H, dd, $J=2$ and 8Hz)

7.00 (1H, d, $J=2\text{Hz}$)

7.15 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

7.47 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

7.93 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

(実施例9-15)

2-[[[3-[2-[5-イソプロピル-2-(2-ナフチル)-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

微褐色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.20 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)

3.00 (1H, q q, J=7 Hz, 7 Hz)
3.07 (2H, t, J=7 Hz)
3.30 (2H, t, J=7 Hz),
6.80 (1H, dd, J=2 Hz, 9 Hz)
7.02 (1H, d, J=2 Hz)
7.30 (1H, d, J=9 Hz)
7.5-7.6 (2H, m)
7.8-8.0 (3H, m),
8.08 (1H, dd, J=2 Hz, 9 Hz)
8.49 (1H, s).

IR (KBr) cm^{-1} ;

2972, 2929, 2872, 1707, 1701, 1620, 1560,
1516, 1498, 1466, 1417, 1392, 1383, 1365,
1284, 1184, 1144, 1088, 1053, 982, 893,
858, 835, 816, 754, 607, 471.

(実施例9-16)

2-[[[3-[2-[5-イソプロピル-2-(2-メトキシフェニル)-4-オキ
サゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチ
ルプロピオン酸

白色結晶

mp 123-125°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1.17 (6H, d, J=7 Hz)
1.67 (6H, s)
2.9-3.1 (3H, m)
3.1-3.2 (2H, m)

3. 93 (3H, s)
6. 73 (1H, dd, J=2Hz, 9Hz)
6. 96 (1H, d, J=2Hz)
7. 0-7. 1 (2H, m)
7. 13 (1H, d, J=9Hz)
7. 43 (1H, m),
7. 83 (1H, dd, J=2Hz, 8Hz).

IR (KBr) cm^{-1} ;

2999, 2927, 1709, 1622, 1620, 1554, 1518,
1497, 1468, 1419, 1389, 1363, 1281, 1259,
1186, 1138, 1096, 1053, 1026, 978, 833,
802, 752, 744, 715, 604, 584.

(実施例9-17)

2-[[[3-[2-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-
オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-
メチルプロピオン酸

白色結晶

mp 102-104°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

1. 13 (6H, d, J=7Hz)
1. 66 (6H, s)
2. 95 (1H, m)
3. 04 (2H, t, J=7Hz)
3. 27 (2H, t, J=7Hz)
6. 82 (1H, dd, J=2, 8Hz)
6. 99 (1H, d, J=2Hz)

7.28 (1H, d, J=8Hz)
7.32 (1H, dd, J=2, 8Hz)
7.51 (1H, d, J=2Hz)
7.87 (1H, d, J=8Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

3535, 2939, 1705, 1618, 1562, 1498, 1466,
1460, 1385, 1381, 1286, 1184, 1147,
1107, 1053, 976, 841, 816, 417

(実施例9-18)

2-[[[3-[2-[2-(2,6-ジクロロフェニル)-5-イソプロピル-4-
オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-
メチルプロピオン酸

白色結晶

mp 161-163°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

1.08 (6H, d, J=7Hz)
1.63 (6H, s)
2.92 (1H, m)
3.07 (2H, t, J=7Hz)
3.31 (2H, t, J=7Hz)
6.81 (1H, dd, J=2, 8Hz)
6.99 (1H, d, J=2Hz)
7.31-7.41 (4H, m)

IR (KBr) cm^{-1} :

3467, 2976, 2873, 2521, 1722, 1624, 1605,

1560, 1518, 1498, 1468, 1433, 1385, 1383,
1367, 1340, 1321, 1271, 1200, 1176, 1130,
1095, 1041, 974, 933, 883, 839, 793, 771,
750, 600, 569, 482

(実施例9-19)

2-[[3-[2-[-5-イソプロピル-2-(2-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキサゾリル]-エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

- 1. 11 (6H, d, $J=7\text{Hz}$),
- 1. 65 (6H, s),
- 2. 9~3. 0 (1H, m),
- 3. 04 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),
- 3. 28 (2H, t, $J=7\text{Hz}$),
- 6. 18 (1H, dd, $J=2$ and 8Hz),
- 7. 00 (1H, d, $J=2\text{Hz}$),
- 7. 26 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
- 7. 5~7. 7 (2H, m),
- 7. 80 (1H, d, $J=8\text{Hz}$),
- 8. 02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$).

(実施例9-20)

2-[[3-[2-[2-(2-ヒドロキシフェニル)-5-イソプロピル-4-オキサゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

1. 16 (6H, d, $J=7\text{Hz}$)

1. 66 (6H, s)

2. 97 (1H, qq, $J=7\text{Hz}$, 7Hz)

3. 06 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)

3. 31 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)

6. 8-7. 1 (4H, m)

7. 32 (1H, m)

7. 40 (1H, d, $J=9\text{Hz}$)

7. 76 (1H, dd, $J=1\text{Hz}$, 8Hz)

(実施例9-21)

2-[[3-[2-[2-フェニル-5-プロピル-4-オキサゾリル]エチル]イン
ドール-6-イル]オキシ]-2-メチルプロピオン酸

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ ;

淡黄色結晶

0. 82 (3H, t, $J=7\text{Hz}$)

1. 40-1. 55 (2H, m)

1. 57 (6H, s)

2. 41 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)

2. 87 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)

3. 10 (2H, t, $J=7\text{Hz}$)

6. 76 (1H, dd, $J=1$, 9Hz)

6. 92 (1H, s)

6. 96 (1H, d, $J=1\text{Hz}$)

7. 4-7. 5 (4H, m)

7.85 (1H, brs,)

7.95-8.05 (2H, m)

(実施例9-22)

2-[[[3-[2-[5-イソプロピル-2-(4-ブチルフェニル)-4-オキサ
ゾリル]エチル]-1,2-ベンズイソキサゾール-6-イル]オキシ]-2-メチル
プロピオン酸

無色油状物

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ :

0.94 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$),

1.16 (d, 6H, $J=7\text{Hz}$),

1.35-1.45 (m, 2H),

1.60-1.70 (m, 2H),

1.68 (s, 6H),

2.66 (t, 2H),

2.95-3.05 (m, 3H),

3.21 (t, 2H, $J=7\text{Hz}$),

6.77 (dd, 1H, $J=2, 8\text{Hz}$),

7.00 (d, 1H, $J=2\text{Hz}$),

7.20 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$),

7.25 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$),

7.90 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$).

実施例10 薬理実験

I. 測定方法

(1) PPAR δ 活性化作用の測定

試験化合物〔実施例1~7及び既知のPPAR δ アゴニストのL-165041 (Berger, J. 他, (1999) J. Biol. Chem., 274:6718-6

725)] のPPAR δ 活性化作用を以下のように測定した。

1) 材料

アフリカミドリザル腎線維芽細胞 (CV-1細胞) は、東北大学加齢医学研究所 医用細胞資源センターより入手した。すべての試験化合物は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解し、最終DMSO濃度0.1%で試験に用いた。

2) プラスミド

受容体発現プラスミド (GAL4-hPPAR δ LBD), ルシフェラーゼ発現プラスミド (UASx4-TK-LUC), β -ガラクトシダーゼ発現プラスミド (β GAL) は (Kliwer, S. A. 他, (1992) Nature, 358:771-774) と同様のものを使用した。

3) トランスフェクション

CV-1細胞を1ウェル当たり 2×10^5 個の細胞濃度で、24ウェル培養プレートに播き、24時間、4%胎児ウシ血清 (FCS) 添加OPTI-MEM I Reduced Serum Medium (Life Technologies) 500 μ l/wellで培養した。その後、血清無添加のOPTI-MEMで細胞を洗い、DNA含有溶液 [1ウェル (250 μ l 添加溶液) 当たり、以下の成分を含有するもの; 0.03 μ gのGAL4-hPPAR δ LBD, 0.25 μ gのUASx4-TK-LUC, 0.35 μ gの β GAL, 2 μ lのリポフェクション試薬DMRIE-C (Life Technologies), これらをOPTI-MEMに溶解し、室温で30分間静置したもの] を添加して、37°Cで5時間培養した。

4) 試験化合物添加による細胞処理

DNA含有溶液を除き、試験化合物 (終濃度: 10^{-4} Mあるいは 10^{-5} Mになるように100%DMSOに溶解したもの) を含む4%FCS-OPTI-MEM 500 μ lに新たに交換してさらに40時間、37°Cで培養した。

5) レポーター遺伝子発現レベルの測定

培地を除き、PBSで2回洗った後、凍結融解を1回行い、1ウェル当たり、ルシフェラーゼ活性測定用可溶化緩衝液 (25mM Tris-PO₄ (pH 7.8), 15%v/v Glycerol, 2%CHAPS, 1%Lecithin, 1%BSA

, 4mM EGTA (pH 8.0), 8mM $MgCl_2$, 1mM DTT) 100 μ l を添加して、室温で10分間放置した。そのうちの20 μ l を96ウェル測定用プレートに分取して、ルシフェラーゼ基質溶液100 μ l (ピッカジーン; ニッポンジーエンス社製) を添加し、MLR-100型マイクロミノリーダー (コロナ電気社製) を用いて、1秒間の発光量 (ルシフェラーゼ活性) を求めた。ルシフェラーゼ遺伝子の添加と同時に加えておいた β GAL の細胞内導入による活性発現量を測定し、化合物添加によるルシフェラーゼ活性の変動を導入遺伝子のトランスフェクション効率で補正した。 β -ガラクトシダーゼ活性の測定方法は、50 μ l の可溶化試料を別な96ウェルプレートに分取し、ONPG (2-ニトロフェニル- β -D-ガラクトピラノシド) 溶液100 μ l を添加して、室温で5分間インキュベートした。反応停止液 (1M炭酸ナトリウム溶液) 50 μ l を加え、414 nmの吸光度を測定した。溶媒として用いたDMSO (0.1%濃度) のみで処理した細胞のルシフェラーゼ活性値 (コントロール値) を0%に、 10^{-4} MにおけるL-165041で処理した細胞のルシフェラーゼ活性値を100%として、相対的なリガンド活性を算出した。

II. 試験結果

試験結果を表23に示す。

【表 2 3】

試験化合物	PPAR δ 活性
実施例 1	2 7
実施例 2	6 7
実施例 3	4 2
実施例 4	7 3
実施例 5	5 5
実施例 6	4 4
実施例 7	1 6
L-165041	1 7

(PPAR δ 活性は 10^{-5} M における相対活性値)

表 2 3 から明らかなように、実施例化合物は L-165041 と比べ、同等又はそれ以上の強力な PPAR δ の活性化作用を示した。

実施例 11 薬理試験

受容体発現プラスミドとして GAL4-hPPAR α LBD、GAL4-hPPAR γ LBD、GAL4-hPPAR δ LBD を使用し、対照薬として PPAR α : 10^{-4} M WY-165041, PPAR γ : 10^{-6} M Rosiglitazone、PPAR δ 10^{-4} M における L-165041 を用い、実施例 10 記載の方法と同様な方法により、実施例 9 記載の化合物に関し PPAR 活性を測定した。

試験化合物の PPAR 活性を表 2 4 に示す

【表 2 4】

試験化合物	PPAR α	PPAR γ	PPAR δ
実施例 9-1	12 \pm 1	22 \pm 1	91 \pm 6
実施例 9-2	91 \pm 10	34 \pm 1	99 \pm 12
実施例 9-3	95 \pm 9	61 \pm 6	97 \pm 2
実施例 9-4	46 \pm 2	18 \pm 1	26 \pm 1
実施例 9-5	22 \pm 6	21 \pm 0.5	86 \pm 15
実施例 9-6	72 \pm 2	24 \pm 4	101 \pm 10
実施例 9-7	25 \pm 0.1	17 \pm 3	87 \pm 3
実施例 9-9	12	13	60
実施例 9-11	10	15	62
実施例 9-14	74	86	86
実施例 9-15	82 \pm 16	81 \pm 5	105 \pm 16
実施例 9-16	1	19	25
実施例 9-17	63 \pm 4	22 \pm 3	111 \pm 4
実施例 9-19	28	21	43
実施例 9-20	28	25	61
実施例 9-22	94	78	111
L-165041	2 \pm 1	1 \pm 0.03	32 \pm 15

PPAR活性：対照薬を100%とした時の試験化合物 10^{-5} Mの相対値

α ： 10^{-4} MのWY-14643

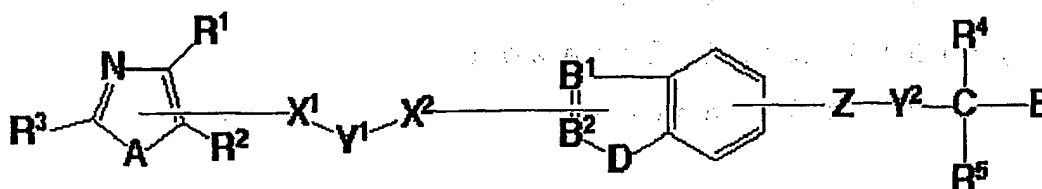
γ ： 10^{-5} MのRosiglitazone

δ ： 10^{-4} MのL-165041

表24から明らかなように、実施例9-1～実施例9-22記載の化合物はL-165041と比べ、同等又はそれ以上の強力なPPAR δ の活性化作用を示した。また、実施例9-1, 5, 6, 7, 9, 11, 15, 17, 20, 22等はL-165041と類似したPPAR α 、 γ 、 δ に対する活性化作用の選択性を有することが明らかになった。

請 求 の 範 囲

1. 次の一般式 (I)、



(I)

(式中、AはO、S又はNR⁶を表し、

ここで、R⁶は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、若しくは置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、又は結合手を表し、

R¹、R²及びR³は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基、若しくは結合手を表し、又はR¹とR²が結合し、R¹及びR²が結合している炭素原子と一緒になってベンゼン環を形成しても良く、

X¹及びX²はO、S、C(=O)NH、C(=O)、C(OH)若しくはNR⁷、又は結合手を表し、

ここで、R⁷は水素原子、炭素数1～8のアルキル基を表し、

Y¹は置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、

B¹はCW¹又はNを表し、

ここで、 W^1 は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、又は結合手を表し、

B^2 は CW^2 又は N を表し、

ここで、 W^2 は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、又は結合手を表し、

D は O, S, NR^8 を表し、

ここで R^8 は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基若しくは置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数 6～10 で、アルキル部分の炭素数 1～4）、又は結合手を表し、

Z は O 又は S を表し、

Y^2 は炭素数 1～4 のアルキレン鎖又は結合手を表し、

R^4 及び R^5 は水素原子、炭素数 1～8 のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数 1～8 のアルキル基を表し、

そして、E はカルボキシ基、炭素数 2～8 のアルコキシカルボニル基、スルホン酸基、ホスホン酸基、シアノ基、テトラゾール基を表す。

但し、 R^1 , R^2 , R^3 及び R^6 のうち何れか 1 つは結合手で、残りは結合手以外のものあり、この結合手と X^1 とが結合し、そして W^1 , W^2 及び R^8 のうち何れか 1 つは結合手で、残りは結合手以外のものであり、この結合手と X^2 とが結合する。）

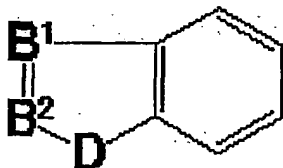
で表される化合物又はその塩。

2. B^1 が CW^1 である請求の範囲第 1 項記載の化合物又はその塩。

3. B^1 が CW^1 で、 Y^2 が結合手である請求の範囲第 1 項記載の化合物又はその塩。

4. B^1 が CW^1 で、 Y^2 が結合手で、E がカルボキシ基である請求項 1 記載の化合物又はその塩。

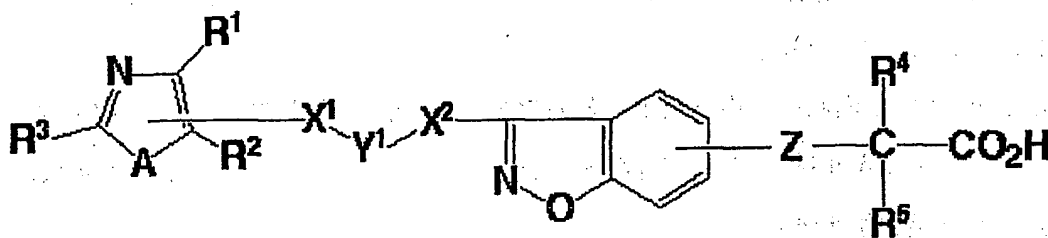
5.



がベンズイソキサゾール環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、又はインドール環から選ばれる縮合環で、 Y^2 が結合手で、E がカルボキシ基である請求の範囲第 1

項記載の化合物又はその塩。

6. 次の一般式 (II)、



(II)

(式中、AはO、S又はNR⁶を表し、

ここで、R⁶は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基 (アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4)、若しくは置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、又は結合手を表し、

R¹、R²及びR³は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基 (アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4)、置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、環形成原子として1～3個の窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれるヘテロ原子と残りの炭素原子からなる5～8員環の複素環基、若しくは結合手を表し、又はR¹とR²が結合し、R¹及びR²が結合している炭素原子と一緒になってベンゼン環を形成しても良く、

X¹及びX²はO、S、C(=O)NH、C(=O)、C(OH)若しくはNR⁷、又は結合手を表し、

ここで、R⁷は水素原子、炭素数1～8のアルキル基を表し、

Y¹は置換基を有していても良い炭素数1～8のアルキレン鎖を表し、

ZはO又はSを表し、

そして、 R^4 及び R^5 は水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基を表す。

但し、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^6 のうち何れか1つは結合手で、残りは結合手以外のものあり、この結合手と X^1 とが結合する。)

で表されるベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

7. AがO又はSである請求の範囲第6項記載のベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

8. AがO又はSで、 X^1 及び X^2 が結合手である請求の範囲第6項記載のベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

9. AがO又はSで、 X^1 及び X^2 が結合手で、 R^1 、 R^2 及び R^3 が水素原子、炭素数1～8のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～8のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～8のアルケニル基、炭素数2～8のアルキニル基、置換基を有していても良いアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、置換基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、ピリジル基、チエニル基若しくはフリル基、又は結合手である請求の範囲第6項記載のベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

10. AがO又はSで、 X^1 及び X^2 が結合手で、 R^1 、 R^2 及び R^3 が水素原子、炭素数1～8のアルキル基、若しくは置換基として炭素数1～6のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子、アシル基、ニトロ基、アミノ基、置換アミノ基、カルボキシ基、水酸基、フェニル基、ベンジル基若しくはフェニルオキシ基から選ばれる原子又は基を有していても良い炭素数6～10のアリール基、ピリジル基、チエニル基、フリル基若しくはアリールアルキル基（アリール部分の炭素数6～10で、アルキル部分の炭素数1～4）、又は結合手である請求の範囲第6項記載のベンズイソキサゾール誘導体又はその塩。

11. 請求の範囲第1項～第10項の何れかの項に記載の化合物又はその塩を有効成分として含有するベルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ の活性化剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/02271

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D405/14, 409/12, 413/06, 413/12, 413/14, 417/06, 417/12,
A61K31/427, 428, 4439, 4709, 506, A61P43/00, 3/04, 3/06, 3/10,
5/14, 5/18, 9/00, 9/10, 19/10, 25/28, 29/00, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D405/14, 409/12, 413/06, 413/12, 413/14, 417/06, 417/12,
A61K31/427, 428, 4439, 4709, 506, A61P43/00, 3/04, 3/06, 3/10,
5/14, 5/18, 9/00, 9/10, 19/10, 25/28, 29/00, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 96/20925, A1 (TORAY INDUSTRIES INC.), 11 July, 1996 (11.07.96), & AU, 9643572, A & EP, 751126, A1 & CN, 1148381, A & FI, 9603477, A & NO, 9603706, A & CA, 2188374, A & US, 60432614, A	1-5, 11
X	WO, 99/26932, A1 (AXYS PHARMACEUTICALS INC.), 03 June, 1999 (03.06.99), & AU, 9916071, A	1, 11
A	WO, 97/27857, A1 (MERCK & CO., INC.), 07 August, 1997 (07.08.97), & CA, 2245524, A & AU, 9722507, A & EP, 904079, A1	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 May, 2001 (09.05.01)

Date of mailing of the international search report
22 May, 2001 (22.05.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D405/14, 409/12, 413/06, 413/12, 413/14, 417/06, 417/12,
A61K31/427, 428, 4439, 4709, 506,
A61P43/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/14, 5/18, 9/00, 9/10, 19/10, 25/28, 29/00, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D405/14, 409/12, 413/06, 413/12, 413/14, 417/06, 417/12,
A61K31/427, 428, 4439, 4709, 506,
A61P43/00, 3/04, 3/06, 3/10, 5/14, 5/18, 9/00, 9/10, 19/10, 25/28, 29/00, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 96/20925, A1 (TORAY INDUSTRIES INC.), 1 1. 7月. 1996 (11. 07. 96) & AU, 9643572, A&EP, 751126, A1 & CN, 1148381, A&FI, 9603477, A & NO, 9603706, A&CA, 2188374, A & US, 60432614, A	1-5, 11
X	WO, 99/26932, A1 (AXYS PHARMACEUTICALS INC.), 3. 6月. 1999 (03. 06. 99) & AU, 9916071, A	1, 1.1

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 05. 01

国際調査報告の発送日

22.05.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 97/27857, A1 (MERCK & CO., INC.), 7. 8月. 1997 (07. 08. 97) & CA, 2245524, A&AU, 9722507, A& EP, 904079, A1	1-11